Optimisation des prescriptions chez le sujet âgé : création d'une boîte à outils

Manon Bruno

▶ **To cite this version:**

Manon Bruno. Optimisation des prescriptions chez le sujet âgé : création d'une boîte à outils. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03555223

HAL Id: dumas-03555223

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555223

Submitted on 3 Feb 2022

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 03/12/2021

PAR

Mademoiselle BRUNO Manon

Née le 28/06/1995 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

OPTIMISATION DES PRESCRIPTIONS CHEZ LE SUJET AGÉ : CREATION D'UNE BOITE A OUTILS

JURY :

Président : Professeur Stéphane HONORE

Membres : Docteur Florian CORREARD
Docteur Joëlle DELOUYA
Docteur Aurélie DAUMAS

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix•Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

À Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez porté à mon travail et vous en suis très reconnaissante.

À Monsieur le Docteur Florian CORREARD

Je suis très honorée que tu aies accepté d'être mon directeur de thèse. Je te remercie pour l'année d'externat passée à tes côtés à la PUI, cette expérience a été extrêmement enrichissante pour ma formation de pharmacien. Merci de m'avoir accompagnée du début à la fin de ce long travail. Un immense merci pour tes nombreux conseils, ta disponibilité, ta réactivité, ton énergie, ta rigueur, et ton soutien sans faille. Je t'exprime tout mon respect et ma reconnaissance.

À Madame le Docteur Aurélie DUMAS

Je tiens à vous remercier pour votre implication dans ce projet. Merci pour tous vos conseils concernant la réalisation des différentes fiches synthèse, vos retours ont été d'une aide précieuse. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

À Madame le Docteur Joëlle DELOUYA

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine avec une immense bienveillance, c'est un réel plaisir de travailler avec vous et toute l'équipe au quotidien depuis maintenant plus de dix mois. Je suis particulièrement reconnaissante de la confiance que vous m'accordez au sein de votre pharmacie. Merci pour le partage d'expériences, les anecdotes de vie, la bonne humeur et la force de travail que vous représentez. Je suis très heureuse que vous fassiez partie de mon jury aujourd'hui.

À mes parents

Merci pour votre soutien indéfectible depuis toujours, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour tout ce que vous continuez à faire. L'aventure n'a pas tout le temps été très simple et je n'aurai jamais réussi à arriver là sans vous. Je vous dois ma réussite.

À toi maman

Merci pour ta force infinie et pour les sacrifices que tu as fait pour moi. Je t'aime maman.

À toi papa

Merci pour toutes ces fois où tu m'as si bien rassurée. Je t'aime papa.

À toute ma famille, mes grands-parents, marraine, Daniel, Sylv

Merci d'être toujours présents et heureux pour moi, merci de me soutenir et de participer aux étapes de ma vie. Je vous aime.

À la team pharma, à mes ami(e)s, Alexia, Daniel, Julia, Lucile, Orianne, Samantha

Ces six années d'études n'auraient certainement pas été les mêmes sans vous à mes côtés. Merci pour tous ces moments partagés, que ce soit à la fac, dans les amphis, à la bibliothèque, en soirée, dans le froid de la rue Sainte-Cécile, chez l'un ou chez l'autre, en voyage, du matin au soir on aura tout vécu ensemble. Merci pour l'entraide et la confiance. Vous êtes mes confrères préférés !

À Daniel

Parce qu'il n'en existe pas deux comme toi.

À Juju

Parce qu'il n'en existe pas deux comme toi non plus ! Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme constant. J'adore nos souvenirs communs et j'attends les nouveaux avec impatience.

Au trio infernal

Mes deux piliers marseillais. Vous savez déjà tout, on a absolument tout partagé ensemble, sans aucun filtre, en vrai et en facetime. Je vous aime fort les chicas.

À Lu

Pilier numéro 1. Ma vie est plus ‘’pétillante’’ depuis que je te connais. Merci d’être là pour moi depuis toutes ces années, merci de me comprendre et de toujours me soutenir. Une amie, une coach de vie et de travail, la personne qu’on appelle à toute heure quand on a besoin (et quand on n’a pas besoin aussi, juste comme ça pour refaire le monde). Je suis fière et heureuse d’avoir évolué avec toi dans le travail et dans la vie en général. Tout simplement inséparables.

À Oriannette

Pilier numéro 1 bis. Marseille est devenue encore plus belle à partir du moment où on l’a découverte ensemble. Merci pour toutes les péripéties qu’on a vécu à deux suite à une de nos idées géniales et/ou un peu tordues… un regard et *bam ça percute* on sait de quoi on parle. Merci d’être toujours là pour moi. Je suis fière et heureuse d’avoir évolué avec toi dans le travail et dans la vie en général. Tout simplement inséparables.

À toute la team PUI Timone et à ma binôme Mégane

Merci pour tous les moments partagés pendant cette année, les galères mais surtout les rires.

À Diane et Amélie

Depuis des années, et aux quatre coins du monde.

À tous ceux que je n’ai pas cité et qui ont contribué de près ou de loin à ce travail ainsi qu’à ma formation officinale.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS 15

LISTE DES FIGURES 16

LISTE DES TABLEAUX 17

INTRODUCTION 18

PARTIE 1 : PRINCIPALES PATHOLOGIES DE LA PERSONNE AGEE ET PRISE EN CHARGE ACTUELLE 19

I. FONCTION RENALE 19

II. CARDIOLOGIE 21

A) Pathologies nécessitant un traitement par anticoagulant oral 21

a) Épidémiologie chez la personne âgée 21

b) Spécificités du sujet âgé 22

c) Objectifs 22

d) Recommandations et médicaments problématiques 23

e) Conseils et mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 31

B) L'hypertension artérielle 33

a) Épidémiologie chez la personne âgée 33

b) Spécificités du sujet âgé hypertendu 34

c) Objectifs 34

d) Recommandations et médicaments problématiques 35

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 41

III. DIABETE ET METABOLISME 43

A) Le diabète 43

a) Épidémiologie chez la personne âgée[26] 43

b) Spécificités du sujet âgé diabétique[27] 44

c) Objectifs 44

d) Recommandations et médicaments problématiques[29] 45

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 49

B) La dyslipidémie 51

a) Épidémiologie chez la personne âgée[32] 51

b) Spécificités du sujet âgé 52
c) Objectifs 52
d) Recommandations et médicaments problématiques 55
e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 59
IV. PSYCHOGERIATRIE 60
A) État dépressif caractérisé 60
a) Épidémiologie chez la personne âgée 60
b) Spécificités du sujet âgé 61
c) Objectifs 61
d) Recommandations et médicaments problématiques 62
e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 68
B) État anxieux et insomnie primaire 69
a) Épidémiologie chez la personne âgée 69
b) Spécificités du sujet âgé 70
c) Objectifs 71
d) Recommandations et médicaments problématiques 71
e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 78
V. GASTROENTEROLOGIE 79
A) Le reflux gastro-œsophagien 79
a) Épidémiologie chez la personne âgée 79
b) Spécificités du sujet âgé 80
c) Objectifs 80
d) Recommandations et médicaments problématiques 80
e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 85
B) La constipation 86
a) Épidémiologie chez la personne âgée 86
b) Spécificités du sujet âgé 86
c) Objectifs 87
d) Recommandations et médicaments problématiques 87
e) Conseils et mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 89
VI. DOULEUR 90
A) Les médicaments de la douleur 90

a) Épidémiologie chez la personne âgée 90
b) Spécificités du sujet âgé 91
c) Objectifs 91
d) Recommandations et médicaments problématiques 92
e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée 98

PARTIE 2 : CREATION D'UNE BOITE A OUTILS : 10 FICHES SYNTHESE 100

I. LA FONCTION RENALE 100
II. LES ANTIHYPERTENSEURS 101
III. LES ANTICOAGULANTS 103
IV. LES ANTIDIABETIQUES 105
V. LES HYPOLIPEMIANTS 107
VI. LES ANTIDEPRESSEURS 109
VII. LES ANXIOLYTIQUES / HYPNOTIQUES 111
VIII. LES ANTI-REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN 113
IX. LES LAXATIFS 115
X. LES ANTALGIQUES 117

CONCLUSION 119

BIBLIOGRAPHIE 120

Liste des abréviations

ACA : Antagoniste calcique

AGS : American Geriatric Society

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directs

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamines K

BB : Bétabloquant

BZD : Benzodiazépines

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EDC : Épisode dépressif caractérisé

FA : Fibrillation atriale

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

InVS : Institut de veille sanitaire

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LDL-c : LDL-cholestérol

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastroœsophagien

SCA : syndrome coronarien aigu

TA : tension artérielle

TVP : Thrombose veineuse profonde

VN : valeur normale

Liste des figures

Figure 1 : Formules pour évaluer la fonction rénale d'un patient 20
Figure 2 : Seuils de traitement de l'HTA chez le sujet âgé 35
Figure 3 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'HTA chez le sujet âgé, ESC/ESH 2018 36
Figure 4 : Stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de plus de 75 ans, Société Francophone du Diabète (SFD) 46
Figure 5 : Modèle européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) 53
Figure 6 : Stratégie thérapeutique chez le patient âgé avec une dyslipidémie 56
Figure 7 : Stratégie thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé du sujet âgé 63
Figure 8 : Stratégie thérapeutique pour les manifestations anxieuses chez la personne âgée 73
Figure 9 : Stratégie thérapeutique pour les troubles sévères du sommeil chez la personne âgée 75
Figure 10 : Arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient de plus de 65 ans, démarche du médecin traitant en ambulatoire – HAS, Recommandations professionnelles, Juin 2015 76
Figure 11 : Stratégie thérapeutique pour le reflux gastroœsophagien, ANSM 2007 84
Figure 12 : Stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la constipation chez le sujet âgé 88
Figure 13 : Conseils de prise des laxatifs 89
Figure 14 : Stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la douleur chronique chez le sujet âgé 92

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stades de l'insuffisance rénale chronique 20
Tableau 2 : AOD, indications et adaptations posologiques 24
Tableau 3 : AOD et fonction rénale 25
Tableau 4 : Schéma d'initiation de la warfarine chez le patient de plus de 70 ans, d'après Siguret et Gouin-Thibault 28
Tableau 5 : AVK et interactions médicamenteuses 30
Tableau 6 : Grades de sévérité de l'HTA 34
Tableau 7 : Classes d'antihypertenseurs et leurs effets indésirables principaux 38
Tableau 8 : Fonction rénale et antihypertenseurs 40
Tableau 9 : Fonction hépatique et antihypertenseurs 40
Tableau 10 : Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiants, Société Francophone du Diabète (SFD) 49
Tableau 11 : Facteurs de risque cardiovasculaire, AFSSAPS 2005 52
Tableau 12 : Objectifs de LDL cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire et interventions thérapeutiques associées 54
Tableau 13 : Fonction rénale et statines 57
Tableau 14 : Inducteurs du CYP 3A4, ANSM 2017 57
Tableau 15 : Fonction rénale et fibrates 58
Tableau 16 : Fonction rénale et antidépresseurs 67
Tableau 17 : Fonction hépatique et antidépresseurs 67
Tableau 18 : Les benzodiazépines indiquées dans l'anxiété, Bon usage du médicament – HAS, Juin 2018 72
Tableau 19 : Les benzodiazépines utilisées dans les troubles du sommeil, Bon usage du médicament – HAS février 2015 74
Tableau 20 : Posologies des IPP recommandées en fonction de l'indication, Recommandations HAS 2009 et mise à jour 2020 81
Tableau 21 : IPP et interactions médicamenteuses 82
Tableau 22 : Familles de molécules pouvant entrainer une constipation 87
Tableau 23 : Fonction rénale et traitements antalgiques 97
Tableau 24 : Fonction hépatique et traitements antalgiques 98

Introduction

L'espérance de vie n'a cessé d'augmenter en France depuis les années 50 ; « en 2017, l'espérance de vie à la naissance était de 85,3 ans pour les femmes (contre 69,18 ans en 1950), et de 79,5 ans pour les hommes (contre 63,40 ans) » (1). Le gain d'années de vie ces vingt dernières années s'explique en majeure partie par la baisse de la mortalité aux âges élevés (c'est-à-dire après 70 ans). La part des personnes âgées dans la population est de ce fait plus importante aujourd'hui et la prise en charge de cette tranche d'âge est un enjeu de santé publique.

La qualité de vie et l'état de santé, pour un âge donné, sont largement différents d'un individu à l'autre ; le vieillissement étant propre à chacun. En effet, le vieillissement physiologique est accompagné de dégradations physiques et cognitives plus ou moins marquées. Ces dernières étant le plus souvent associées à un état polypathologique ponctué d'épisodes aigus qui entraine une polymédication parfois préjudiciable.

Ces éléments justifient la nécessité d'une prise en charge adaptée à la personne âgée et ses spécificités, celle-ci n'étant pas superposable à celle de l'adulte jeune. On observe par exemple une influence de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques *(altération des fonctions rénales et hépatiques majorant l'iatrogénie)* et pharmacodynamiques *(sensibilité modifiée à certaines molécules)* lors de l'administration d'un médicament.

On ne peut ignorer le progrès majeur que constitue le gain d'années de vie, cependant celui-ci ne doit jamais se faire au détriment de la qualité de vie du patient et de sa dignité. En ce sens, le pharmacien d'officine a toute sa place dans le parcours de soin du patient puisqu'il dispose de l'ensemble des prescriptions et constitue un interlocuteur de choix grandement accessible.

Ce travail de thèse s'est intéressé aux pathologies et traitements le plus souvent rencontrés à l'officine chez le sujet âgé. Comme évoqué précédemment, adapter et optimiser les prescriptions sont indispensables. Les différentes recommandations ont permis d'établir des fiches pratiques pour aider le pharmacien dans cette mission.

PARTIE 1 : Principales pathologies de la personne âgée et prise en charge actuelle

I. Fonction rénale

La fonction rénale s'altère avec le vieillissement, sous l'influence de facteurs intrinsèques génétiques et de facteurs extrinsèques environnementaux ou liés aux multiples comorbidités du patient (hypertension artérielle, diabète, obésité, polymédication…).
« L'incidence de l'insuffisance rénale augmente avec l'âge. Entre 65 et 75 ans, plus de 15 % de la population a un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m2 ; ce chiffre atteint 50 % après 85 ans » (2).

D'après la définition de la HAS (3), « la maladie rénale chronique est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé au-dessous de 60 ml/min/1,73 m2 ».

L'évaluation de la fonction rénale du sujet âgé est primordiale et plusieurs méthodes sont disponibles.
Il est recommandé de poser le diagnostic d'insuffisance rénale chronique chez le sujet âgé à partir de l'estimation du DFG exprimé en ml/min/1.73m^2 grâce à la formule CKD EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration). En effet cette équation est la plus fiable d'après les données de la HAS (4).
Cependant, lorsqu'il est nécessaire de réaliser l'adaptation posologique d'un médicament à l'élimination rénale, la formule de Cockroft et Gault doit être utilisée chez le sujet âgé puisque les RCP des médicaments se basent actuellement sur cette formule (4,5).

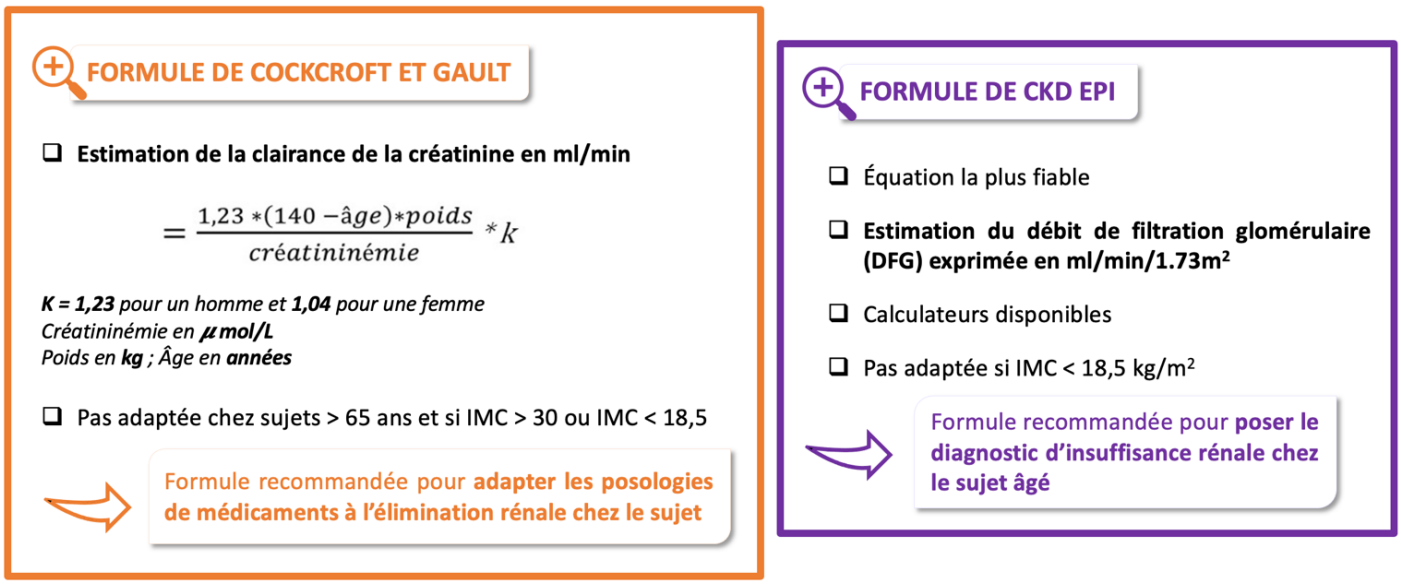


Figure 1 : Formules pour évaluer la fonction rénale d'un patient

Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique sont regroupés dans le tableau ci-dessous (valeurs observées depuis 3 mois) (5) :

IR modérée	30 ≤ DFG < 60 ml/min/1.73m²
IR sévère	15 ≤ DFG < 30 ml/min/1.73m²
IR terminale	DFG < 15 ml/min/1.73m²

Tableau 1 : Stades de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale a des répercussions sur l'efficacité et la tolérance des médicaments (risque de surdosage et d'effets indésirables). Une adaptation posologique des traitements est très souvent nécessaire chez le sujet âgé avec une fonction rénale altérée. Certaines molécules sont également contre-indiquées en fonction de la gravité et du stade de l'insuffisance rénale.

Les principaux médicaments qui exposent particulièrement le patient insuffisant rénal à un risque sont les médicaments (6) :

- « à marge thérapeutique étroite (MTE) : antivitamines K, lithium, digitaliques, colchicine… (risque de surdosage)
- à élimination rénale prépondérante : anticoagulants oraux directs ou héparines de bas poids moléculaire, certains sulfamides hypoglycémiants, metformine, certains antiarythmiques… (risque d'effets indésirables grave)

- néphrotoxiques : aminosides, antiviraux (aciclovir, valaciclovir), AINS et aspirine, diurétiques de l'anse et thiazidiques, méthotrexate, cisplatine, ciclosporine, tacrolimus, produits de contraste iodés…
- hyperkaliémiants : diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium, IEC, ARA2… »

Enfin, certaines situations pouvant aggraver une insuffisance rénale doivent être connues par le patient : déshydratation, forte fièvre, vomissements et/ou diarrhées importantes.

II. Cardiologie

A) Pathologies nécessitant un traitement par anticoagulant oral

Traitements abordés dans cette partie :
Antivitamines K (warfarine, fluindione, acénocoumarol)
Anticoagulants oraux directs (dabigatran, apixaban, rivaroxaban)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

Les anticoagulants oraux sont utilisés dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV), dans le traitement de la fibrillation atriale (FA), de l'angor instable, ou encore dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM).

La prévalence de la fibrillation atriale augmente avec le vieillissement et « double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans » (7).

Deux grandes classes d'anticoagulants oraux sont sur le marché : les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Les AVK font partie des médicaments à l'origine d'une iatrogénie médicamenteuse importante (nombreuses hospitalisations ou accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK).

D'après un état des lieux de l'utilisation des anticoagulants réalisé en France en 2014 par l'ANSM (8), il est observé que l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge (« 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013 »). Les utilisateurs d'AVK étaient globalement plus âgés que ceux d'AOD et « la proportion de 80 ans et plus s'élève à 41,0 % pour les AVK et 30,3 % pour les AOD ».

b) Spécificités du sujet âgé

Avec l'âge et la sédentarité on observe un vieillissement cardiaque qui peut être à l'origine d'une diminution de la force contractile du cœur ; cela peut favoriser une stase veineuse qui risque de conduire à une thrombose veineuse profonde (TVP) sous l'influence de différents mécanismes. De plus, le vieillissement cardiaque s'accompagne souvent d'une dilatation des oreillettes ainsi que d'une fibrose du myocarde, ce qui contribue à l'apparition d'une FA chez le patient âgé (7).

La FA associée à des facteurs de risque cardiovasculaires (âge, hypertension artérielle) a pour complication principale l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Les anticoagulants utilisés pour prévenir ou traiter ces pathologies ont pour effet indésirable principal le risque hémorragique. Le risque de saignement sous anticoagulant est augmenté avec l'âge (7), cela peut être expliqué par plusieurs paramètres comme une plus grande fragilité vasculaire chez le sujet âgé, le risque de chutes, ou encore l'altération de la fonction rénale.

De plus, des paramètres supplémentaires entrent en compte dans le cas d'un traitement par AVK chez la personne âgée, notamment :

- L'existence possible de troubles cognitifs chez le patient (risque d'oubli de comprimés ou de prise doublée qui peuvent rapidement déstabiliser l'INR)
- Une dénutrition protéino-énergétique dans un contexte inflammatoire par exemple (les AVK étant des molécules fortement liées aux protéines plasmatiques il y a un risque de surdosage)
- La polymédication fréquente du sujet âgé qui majore le risque d'interactions médicamenteuses avec les AVK (certains antidépresseurs, antibiotiques ou antifongiques…)

c) Objectifs

Le traitement de la fibrillation atriale par anticoagulant chez le sujet âgé a pour objectif majeur de prévenir les complications et principalement le risque d'accident vasculaire cérébral. Le but est également d'améliorer la qualité de vie du patient en réduisant les

symptômes et le nombre d'hospitalisations. Le traitement anticoagulant est aussi utilisé pour traiter une MTEV et pour prévenir et limiter le risque de récidive chez le patient (5,7).

L'objectif est de s'assurer que le traitement anticoagulant est adapté au patient âgé et à son quotidien (posologie en fonction de l'indication, gestion du traitement, fonction rénale). De plus, le traitement anticoagulant nécessite un suivi régulier dans le temps ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient et / ou de son aidant.

d) Recommandations et médicaments problématiques

Les anticoagulants oraux directs inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés. Trois molécules sont actuellement sur le marché : le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®) qui inhibent le facteur Xa, et le dabigatran (PRADAXA®) qui inhibe le facteur IIa.

Les indications des AOD sont de trois types :

- La prévention des évènements thromboemboliques veineux (ou MTEV) chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche PTH ou de genou PTG),
- La prévention des AVC et des embolies systémiques chez des adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire),
- Le traitement des TVP et des embolies pulmonaires et la prévention de leur récidive.

L'utilisation de ces molécules se fait à dose fixe et ne nécessite pas de suivi biologique de l'activité anticoagulante. Cependant, pour un même AOD les posologies diffèrent en fonction de l'indication. De plus, chez les sujets âgés des adaptations posologiques sont très souvent nécessaires, elles sont détaillées dans le tableau ci-dessous (9–11) :

Indications et posologies	**Dabigatran (Pradaxa®)**	**Rivaroxaban (Xarelto®)**	**Apixaban (Eliquis®)**
Prévention des évènements TEV post-chirurgie pour PTH et PTG	**110 mg x2/j** Réduction de posologie : ▪ Age ≥ 75 ans ▪ IRC modérée *(1)* ▪ Association au vérapamil *(2)*, amiodarone, quinidine ↓ **75 mg x2/J** **75 mg x1/J** si *(1)* et *(2)*	**10 mg/j**	**2,5 mg x2/j**
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez l'adulte avec FA non valvulaire et 1 ou plusieurs FDR	**150 mg x2/j** Réduction de posologie : ▪ Age ≥ 80 ans ▪ Association au vérapamil ▪ Age ≥ 75 ans et risque hémorragique élevé (IRC modérée) ↓ **110 mg x2/j**	**20 mg/j** Réduction de posologie : ▪ IRC modérée ou sévère ↓ **15 mg/j**	**5 mg x2/j** Réduction de posologie : **si IR sévère *ou* si présence de 2 critères sur 3** ▪ Age ≥ 80 ans ▪ Poids corporel ≤ 60 kg ▪ Créatinine ≥ 133 μmol/L ↓ **2,5 mg x2/j**
Traitement curatif de la MTEV et prévention de sa récidive	**150 mg x2/j** après 5j d'anticoagulant par voir parentérale Réduction de posologie : ▪ Age ≥ 80 ans ▪ Association au vérapamil ▪ Age ≥ 75 ans et risque hémorragique élevé ou IRC modérée ↓ **110 mg x2/j**	**15 mg x2/j pendant 21 j puis 20mg/j** Réduction de posologie : ▪ IRC modérée ou sévère ↓ **15 mg x2/j pendant 21j puis 15 mg/j**	**10 mg x2/j pendant 7j puis 5 mg x2/j**

Tableau 2 : AOD, indications et adaptations posologiques

Dans le cas de l'ELIQUIS® prescrit en prévention des AVC et des embolies systémiques chez un patient atteint de FA non valvulaire, la posologie recommandée est de 5 mg 2 fois par jour. Une réduction posologique est nécessaire uniquement si le patient est atteint d'insuffisance rénale sévère ou s'il présente 2 des 3 critères suivant : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60

kg, créatinine ≥ 133 μmol/L ; dans ce cas, la posologie recommandée est de 2,5 mg d'ELIQUIS® 2 fois par jour.

« La HAS a identifié différents mésusages des anticoagulants oraux, notamment des sous-dosages intentionnels visant à diminuer le risque de saignements, or cette pratique n'a démontré ni son efficacité ni son innocuité » (12).

La fonction rénale du patient doit systématiquement être évaluée avant la mise en place d'un traitement par AOD (calcul de la clairance de la créatinine du patient par la formule de Cockroft-Gault). Tous les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale ; le PRADAXA® est contre-indiqué au stade d'insuffisance rénale sévère.

Cl CREAT (mL/min)	IR légère 59 < Cl CREAT ≤ 89	IR modérée 30 ≤ Cl CREAT ≤ 59	IR sévère 15 ≤ Cl CREAT < 30	IRC terminale Cl CREAT < 15
Dabigatran (PRADAXA®)				
Rivaroxaban (XARELTO®)		*Adaptation posologique fonction de l'indication*	*Adaptation posologique fonction de l'indication*	
Apixaban (ELIQUIS®)		*Adaptation posologique fonction de l'indication*	*Adaptation posologique fonction de l'indication*	

Pas de changement de dose — Réduction de la dose — Non indiqué

Tableau 3 : AOD et fonction rénale

Une évaluation de la fonction hépatique du patient est également nécessaire avant l'instauration d'un traitement par AOD. En effet, les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement.

Par ailleurs, ces molécules peuvent être à l'origine de différents effets indésirables :

- Risque de saignements, hémorragies,
- Anémie,
- Troubles gastro-intestinaux (surtout PRADAXA®) : douleurs abdominales, diarrhées, nausées,
- Vertiges (XARELTO®)
- Anomalie de la fonction hépatique (élévation des transaminases),
- Réactions allergiques

Certaines interactions médicamenteuses sont communes aux AOD, notamment l'association strictement contre-indiquée d'un AOD à un autre traitement anticoagulant oral ou injectable qui entrainerait un risque de saignement majoré. La prise concomitante d'un AOD avec un antiagrégant plaquettaire ou un AINS, molécules qui augmentent habituellement les risques de saignement, doit se faire avec prudence et nécessite une surveillance clinique. D'autres interactions médicamenteuses d'origine métabolique concernent les AOD, en cas d'association avec (9–11) :

- Un inhibiteur du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp) : kétoconazole, itraconazole, ciclosporine, dronédarone, amiodarone, vérapamil, clarithromycine, quinidine, ticagrélor. L'inhibition de la P-gp par ces molécules entraine une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD, substrat de la P-gp, et donc une majoration du risque hémorragique pour le patient : association déconseillée. Le PRADAXA® est contre-indiqué avec kétoconazole, itraconazole, ciclosporine et dronédarone,
- Un inhibiteur puissant du cytochrome CYP450 3A4 pour le XARELTO® et l'ELIQUIS® (métabolisme important pour ces deux AOD) : antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), inhibiteur de la protéase du VIH. L'association de ces molécules avec un AOD est déconseillée du fait d'un risque majoré de saignement,
- Un inducteur puissant du CYP 3A4 pour le XARELTO® et l'ELIQUIS® : rifampicine, anticonvulsivants, millepertuis. Cette association est à éviter, le risque étant une diminution des concentrations plasmatiques de l'AOD et donc une perte importante d'efficacité de l'anticoagulation.

Un traitement par AOD impose une surveillance du patient âgé au long cours. Il est important, comme avec tout traitement anticoagulant, de surveiller l'apparition de signes cliniques hémorragiques (une évaluation médicale est nécessaire en cas de saignement sous AOD).

De plus, la surveillance de la fonction rénale du patient est primordiale et doit être réalisée(12) :

- Tous les 3 mois pour le patient atteint d'IR sévère à l'initiation du traitement,
- Tous les 6 mois pour le patient âgé de plus de 75 ans, ou atteint d'IR modérée à l'initiation, ou pesant moins de 60 kg,
- A chaque évènement aigu chez le patient : déshydratation, infection, ou encore décompensation cardiaque par exemple.

Enfin, une fois par an une évaluation de la fonction hépatique doit être réalisée, ainsi qu'une NFS avec dosage de l'hémoglobine à la recherche d'une anémie.

Les AVK sont des anticoagulants oraux indirects ; ils inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Ils sont indiqués en relais d'une héparinothérapie dans le traitement et la prévention des MTEV, ainsi que dans la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des IDM compliqués (8,13–15). Trois molécules AVK existent actuellement en France : warfarine (COUMADINE® 2 mg ou 5 mg), fluindione (PREVISCAN® 20 mg), acénocoumarol (SINTROM® 4 mg, MINI-SINTROM® 1 mg).

La posologie d'AVK est strictement individuelle et la prise est unique, de préférence le soir à la même heure.

Chez le sujet âgé et très âgé, le traitement doit être débuté par une dose plus faible (en général à demi-dose) que chez le patient plus jeune, et cela pour tous les AVK (5). La posologie doit être réduite également chez les patients de petit poids (< 50 kg) et chez les patients avec une insuffisance hépatique.

Un schéma d'initiation de la warfarine (COUMADINE®) chez le patient âgé de plus de 70 ans a été validé en gériatrie mais n'est valable que pour cette molécule (5,7) :

Jour	INR	Posologie quotidienne de warfarine
JO = 1ère prise	Ne pas faire	4 mg
J1 = 2ème prise	Ne pas faire	4 mg
J2 = 3ème prise	Ne pas faire	4 mg
J3	INR < 1,3	5 mg
	1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg
	1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg
	1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg
	1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg
	INR > 2,5	Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à obtenir INR < 2,5 puis reprendre à 1 mg
J6 ± 1	INR ≤ 1,6	Augmenter la posologie de 1 mg/j
	1,6 < INR ≤ 1,5	Maintenir la même posologie
	2,5 < INR ≤ 3,5 Si posologie warfarine ≥ 2 mg Si posologie warfarine = 1 mg	 → Réduire la posologie de 1 mg → Maintenir la posologie à 1 mg/j
	INR < 3,5	Gestion des surdosage (HAS 2008) (16)

Tableau 4 : Schéma d'initiation de la warfarine chez le patient de plus de 70 ans, d'après Siguret et Gouin-Thibault

Les modalités de prescription sont les mêmes pour tous les AVK et les adaptations de dose pour chaque patient sont réalisées en fonction de l'INR (International normalized ratio) qui permet de suivre le degré d'anticoagulation.

Une fois que le patient sous AVK est équilibré, une surveillance est nécessaire avec une mesure de l'INR tous les 15 jours – 3 semaines (dans tous les cas au moins un INR doit être réalisé par mois). L'INR doit être effectué également en cas d'arrêt ou d'ajout d'un médicament (dans les 48 à 72h après le changement) ainsi que lors de la survenue d'un évènement aigu comme une déshydratation, une décompensation cardiaque ou encore une infection (5,7).

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodénal évolutif et d'insuffisance hépatique sévère (un bilan hépatique doit être réalisé chez le patient avant la mise en place du traitement).

L'utilisation d'un AVK « en cas d'insuffisance rénale sévère est généralement déconseillée. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée » (13–15).

Le principal risque d'un traitement par AVK est le risque hémorragique ; l'INR cible recherché est généralement compris entre 2 et 3 (sauf exceptions), lorsque l'INR du patient est supérieur à 3 le risque de saignement augmente de façon linéaire (17). D'autres effets indésirables peuvent être causés par ces molécules notamment des diarrhées ou des éruptions cutanées (prurit).

Les AVK sont des molécules à marge thérapeutique étroite et sont fortement liés aux protéines plasmatiques, de ce fait beaucoup de paramètres peuvent déstabiliser l'INR et les AVK sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Les apports alimentaires du patient en vitamine K doivent être réguliers ; un changement important du régime alimentaire du patient peut déséquilibrer l'INR en cas d'apport important et inhabituel d'aliments riches en vitamines K comme par exemple les choux / brocolis, les asperges, les épinards, les endives.

Le cytochrome P450 joue un rôle dans le métabolisme des AVK, on retrouve donc des interactions médicamenteuses entre les AVK et les inducteurs / inhibiteurs de ce cytochrome. Les interactions médicamenteuses principales sont regroupées dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 5). De façon générale il est important de sensibiliser le patient au fait que son traitement anticoagulant par AVK peut être impacté par l'alimentation et par de nombreux autres traitements et qu'il faut donc éviter toute forme d'automédication.

Médicaments concernés	Risque
Acide acétylsalicylique	Majoration risque hémorragique • aux doses anti-inflammatoires ou aux doses antalgiques / antipyrétiques en cas d'ATCD d'UGD ➥ **CI** • aux doses antalgiques / antipyrétiques en l'absence d'ATCD d'UGD ou aux doses antiagrégantes en cas d'ATCD d'UGD ➥ **déconseillé**, surveillance
AINS	Majoration du risque hémorragique ➥ **déconseillé**, surveillance
Miconazole voie générale et gel buccal Inhibiteur du CYP450	Hémorragies imprévisibles ➥ **CI**
Millepertuis Inducteur du CYP450	Risque de baisse d'efficacité de l'AVK et d'évènement thrombotique ➥ **CI**
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	Diminution de l'effet de l'AVK ➥ **Précaution d'emploi**, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR
Allopurinol, amiodarone, colchicine, ISRS, tramadol, fibrates	Augmentation du risque hémorragique ➥ **Précaution d'emploi**, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR
Antibiotiques **Antifongiques azolés**	Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique ➥ **Précaution d'emploi**, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR

Tableau 5 : AVK et interactions médicamenteuses

Les AVK font l'objet d'une plus grande variabilité dans la réponse thérapeutique chez le sujet âgé ; ce dernier étant très souvent polymédiqué, cela peut influencer la stabilité de l'INR en cas d'interactions médicamenteuses. Le sujet âgé présente également une plus grande sensibilité au traitement AVK. L'utilisation d'un AVK est possible, avec précautions, en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'utilisation d'un AOD chez le sujet âgé nécessite un suivi rapproché de la fonction rénale et des adaptations posologiques dès le stade d'IRC modérée. En revanche, les AOD sont des médicaments à fenêtre thérapeutique large et donc à l'origine d'une moindre variabilité intra et interindividuelle, un suivi biologique n'est pas nécessaire. De plus, les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses qu'avec les AVK et il y a peu d'interactions alimentaires (précautions avec les compléments alimentaires et les aliments qui interagissent avec les cytochromes et/ou la Pgp comme le pamplemousse par exemple) (17).

D'après la HAS (12), lors de l'instauration d'un anticoagulant le choix entre AVK et AOD se fait en fonction du patient en tenant compte de plusieurs paramètres : « âge et poids,

fonction rénale, risque hémorragique, qualité prévisible de l'observance, capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK, préférence du patient après une information adaptée ».

La Société européenne de cardiologie (7,18) recommande l'utilisation des AOD en première intention. En effet, les AOD « ont démontré dans des études contrôlées randomisées leur non-infériorité voire leur supériorité aux AVK dans le traitement de la MTEV et de la FA et un taux similaire voire réduit de saignements majeurs par rapport aux AVK. De plus, le risque d'hémorragie intracrânienne sous AOD était significativement réduit par rapport aux AVK » (17).

Dans le cas de l'utilisation d'un AVK, la warfarine (COUMADINE®) est à utiliser en priorité chez le sujet âgé « en raison d'un niveau de preuve supérieur aux autres AVK et d'une facilité de titration » (7). De plus, il existe pour cet AVK un schéma d'initiation chez le patient âgé (cf tableau 4).

L'initiation d'un traitement par fluindione (PREVISCAN®) n'est plus autorisée depuis décembre 2018 à cause du risque immuno-allergique rare mais sévère associé à cette molécule. Pour les patients traités depuis plus de 6 mois par PREVISCAN® et bien équilibrés une modification du traitement n'est pas justifiée et le renouvellement doit être réalisé (19).

Enfin, « il n'y a aucun argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD et inversement » (12).

e) Conseils et mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

L'observance et l'éducation thérapeutique du patient pour le traitement anticoagulant oral sont primordiales. La prise de l'anticoagulant doit se faire à horaire régulier, pour cela l'utilisation d'un pilulier hebdomadaire et d'une alarme peut être conseillée au patient.

Pour les AVK l'administration se fait indépendamment des repas mais en une prise unique le soir. En ce qui concerne les AOD, il est conseillé de prendre le XARELTO® au cours d'un repas, le PRADAXA® et l'ELIQUIS® peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Rappeler au patient que les gélules de PRADAXA® ne doivent jamais être ouvertes et prises avec un grand verre d'eau.

Il est important que le patient connaisse la conduite à tenir en cas d'oubli de prise pour les AOD : la dose oubliée peut être prise jusqu'à 6h après l'oubli pour un médicament en 2 prises par jour et jusqu'à 12h après l'oubli pour un AOD en 1 prise par jour. Au-delà de ce délai le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et poursuivre son traitement normalement le jour suivant sans doubler la dose (12).

Par ailleurs, il peut être nécessaire de rappeler au patient de préciser aux différents professionnels de santé la prise d'un traitement par anticoagulant. En effet, en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive programmée chez un patient il est préférable d'arrêter le traitement pendant 24h avant l'intervention avec risque de saignements. Le délai d'arrêt du traitement peut être prolongé selon la fonction rénale du patient et le risque hémorragique de l'acte. Le patient sous anticoagulant doit posséder et avoir sur lui une carte et / ou carnet de surveillance qui mentionne la prise de ce traitement.

De façon générale, conseiller au patient de ne pas faire d'automédication à cause des nombreuses interactions médicamenteuses possibles avec les anticoagulants oraux directs. Si le patient est sous AVK lui rappeler d'éviter des apports majeurs et occasionnels en aliments riches en vitamine K (choux / brocolis, asperges, épinards, endives) mais de les consommer plutôt régulièrement et de façon raisonnable.

Enfin, il est nécessaire que le patient connaisse les effets indésirables des anticoagulants oraux et notamment le risque de saignement. Une auto-surveillance clinique est importante ; les saignements peuvent être mineurs (épistaxis, gingivorragie, hématurie, hémorragie cutanée) mais ne doivent pas être banalisés et un avis médical est nécessaire afin d'écarter un excès d'anticoagulation.

B) L'hypertension artérielle

Traitements abordés dans cette partie :
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)
Antagonistes calciques (ACA)
Bétabloquants
Diurétiques thiazidiques
Diurétiques de l'Anse
Autres diurétiques (spironolactone, éplerenone, amiloride)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

L'hypertension artérielle (HTA) est définie « par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et / ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg » (20).

Elle concerne près d'un adulte sur trois en France : c'est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente ainsi que la première pathologie chronique. Elle est souvent « silencieuse » c'est-à-dire que le patient ne ressent pas de symptômes la plupart du temps et n'a donc pas toujours connaissance de sa pathologie. Une hypertension artérielle non contrôlée constitue cependant un facteur de risque majeur des maladies cardio-neuro-vasculaires (AVC, IDM, insuffisance cardiaque…).

L'étude Esteban (21) a été menée entre 2014 et 2016 en France métropolitaine chez des adultes de 18 à 74 ans ; un des objectifs principaux de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'HTA en France.

« La prévalence de l'HTA était de 30,6% » en 2015 en France ; elle était plus élevée avec l'âge et plus importante chez les hommes que chez les femmes. 47,3% des personnes hypertendues avait un traitement pour la tension et parmi ces personnes traitées, seulement 55,0% avait une pression artérielle contrôlée.

La PAS moyenne observée pour la tranche d'âge des 65-74 ans était de 140,5 mmHg. Il a été démontré qu'une « pression artérielle élevée est étroitement liée à une plus grande morbidité et mortalité chez le sujet âgé » (22,23).

De façon globale, la prévalence de l'HTA en France est relativement stable et ne connait pas de diminution depuis 2006.

b) Spécificités du sujet âgé hypertendu

Chez la personne âgée il est constaté de façon physiologique une rigidification des artères ainsi qu'une « diminution de la sensibilité du baroréflexe et une altération du fonctionnement du système sympathique » (23). L'HTA primaire est la forme prédominante d'HTA chez le sujet âgé mais des causes rénales ou médicamenteuses par exemple peuvent également induire une élévation de la pression artérielle du patient.

Le diagnostic d'HTA peut être difficile à poser chez le sujet âgé en raison d'importantes variations tensionnelles et d'un effet blouse blanche très souvent observé dans cette population. Un dépistage ambulatoire est primordial avant d'introduire un traitement antihypertenseur, traitement qui expose le patient âgé à un risque iatrogène de chutes. Si l'automesure n'est pas possible en raison de troubles cognitifs du patient par exemple, une hétéromesure peut être réalisée par une infirmière ou un accompagnant.

Une hypotension orthostatique doit également être recherchée systématiquement avant l'introduction du traitement (23).

c) Objectifs

Le traitement antihypertenseur a pour but de diminuer la pression artérielle systolique (PAS) du patient afin de réduire l'apparition de complications cardio-neuro-vasculaires liées à l'HTA (ceci est également valable chez les patients âgés de plus de 80 ans).

Différents grades de sévérité de l'HTA sont définis par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et la Société Européenne d'Hypertension (ESH) (20) :

Catégorie	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA optimale	< 120	et	< 80
PA normale	120 – 129	et/ ou	80 – 84
PA normale haute	130 – 139	et/ ou	85 – 89
HTA de grade 1	140 – 159	et/ ou	90 – 99
HTA de grade 2	160 – 179	et/ ou	100 – 109
HTA de grade 3	≥ 180	et/ ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

Tableau 6 : Grades de sévérité de l'HTA

D'après les recommandations de l'ESC/ESH (20) datant de 2018, l'objectif chez le patient âgé de 65 à 80 ans est d'obtenir une PAS comprise entre 130 et 140 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 90 mmHg (voire 80 mmHg). Cependant, la tension artérielle cible est toujours à moduler en fonction de la fragilité, des comorbidités et de la tolérance du patient pour le traitement, et cela d'autant plus chez les patients âgés de plus de 80 ans. L'objectif tensionnel n'est pas strict et chez certains patients une réduction de 20 mmHg de la PAS peut être satisfaisante.

La surveillance au long cours des effets indésirables du traitement, notamment de la présence d'une hypotension orthostatique, est indispensable.

d) Recommandations et médicaments problématiques

D'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'Hypertension (20) datant de 2018, chez le patient âgé de plus de 65 ans (et de moins de 80 ans) dont la tension artérielle est supérieure au seuil de 140/90 mmHg, l'application des mesures hygiéno-diététiques et l'instauration d'un traitement antihypertenseur sont recommandées, à condition que ce traitement soit bien toléré par le patient.

Chez le patient âgé de plus de 80 ans, et qui n'a encore jamais eu de traitement antihypertenseur, l'instauration d'un traitement est recommandée si la PAS est supérieure ou égale à 160 mmHg (à condition que le traitement soit bien toléré).

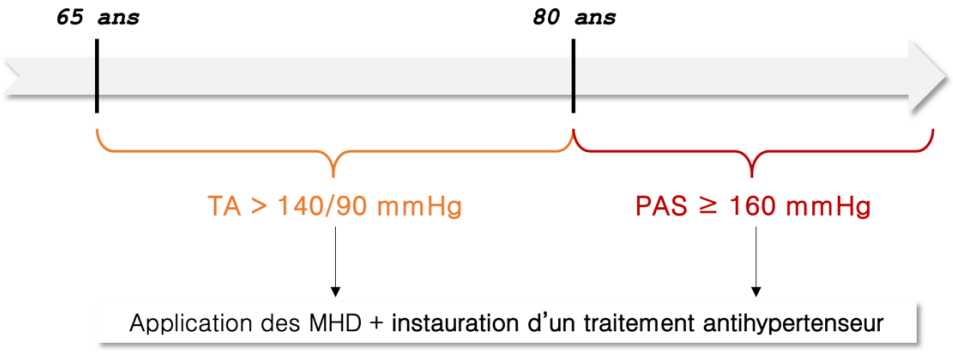


Figure 2 : Seuils de traitement de l'HTA chez le sujet âgé

Cinq classes de médicaments sont utilisées pour le traitement de l'HTA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'enzyme de conversion (ARA2), les antagonistes calciques (ACA), les diurétiques thiazidiques et les bétabloquants.

La stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'hypertension artérielle (20) repose en première intention sur une bithérapie combinée qui associe : un IEC ou un ARA2 avec un ACA ou un diurétique thiazidique. Cela est valable pour la plupart des patients et se justifie par le fait que la bithérapie est souvent bien tolérée et augmente la vitesse et l'efficacité d'une réduction de la pression artérielle.

Cependant, chez le sujet âgé une diminution plus modérée et lente de la tension est recherchée ; en effet, « le contrôle de la pression artérielle doit être obtenu dans un délai de 6 mois » (5).

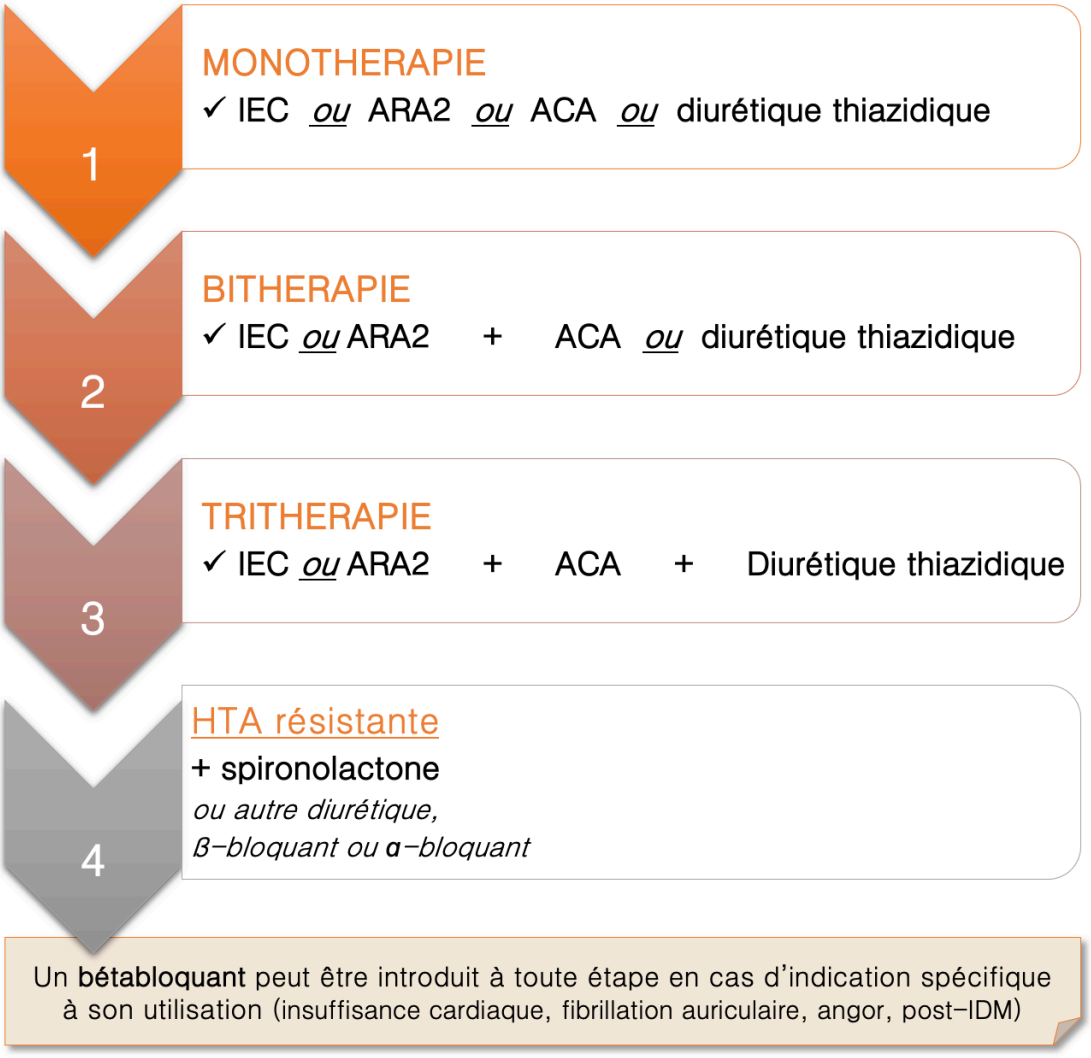


Figure 3 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'HTA chez le sujet âgé, ESC/ESH 2018

Dans la population âgée, il est donc recommandé de commencer le traitement par une monothérapie à faible dose avec un IEC, un ARA2, un antagoniste calcique ou un diurétique thiazidique, la bithérapie étant utilisée en cas de résultats insuffisants sous monothérapie. Plusieurs combinaisons de bithérapie (molécules, dosages) sont possibles et peuvent être essayées chez le patient avant de changer de ligne de traitement.

La troisième ligne de la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypertension artérielle du sujet âgé est d'associer un IEC ou un ARA2 avec un antagoniste calcique et un diurétique thiazidique. Il est possible d'utiliser un diurétique de l'anse notamment en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance cardiaque (5).

D'après les recommandations européennes, en cas d'HTA résistante il est préconisé d'ajouter la spironolactone à la trithérapie (ou un autre diurétique, bétabloquant ou alphabloquant). Cela nécessite un avis spécialisé et une vérification préalable de l'observance du patient. L'HTA résistante est définie par une pression artérielle non contrôlée par les mesures hygiénodiététiques et une trithérapie comportant un diurétique thiazidique à dose optimale. Une cause secondaire à l'hypertension devrait également être recherchée.

Chez le plus de 80 ans, l'association de plus de trois molécules anti hypertensives est à fortement éviter.

Par ailleurs, afin de favoriser l'observance du patient pour son traitement, il est primordial de privilégier les associations fixes de molécules : deux molécules en un seul comprimé, une seule prise par jour.

Enfin, un bétabloquant peut être intégré à la stratégie thérapeutique lorsqu'il existe une indication spécifique à son utilisation chez le patient (angor, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, contrôle nécessaire de la fréquence cardiaque, post-IDM).

Les antihypertenseurs centraux (méthyldopa, clonidine, moxonidine, rilménidine) sont à éviter chez le patient âgé car responsables d'un effet sédatif central ainsi que d'autres effets indésirables comme une hypotension importante et une bradycardie. Il en est de même pour les alpha-bloquants (uradipil, prazosine) qui peuvent provoquer une incontinence urinaire et de l'hypotension orthostatique. La réserpine (TENSIONORME®) est également à proscrire en raison de possibles somnolence, syndrome dépressif, troubles digestifs (24).

Ces différentes classes d'antihypertenseurs sont à l'origine d'effets indésirables caractéristiques et qui, s'ils apparaissent chez le patient, doivent faire penser à une origine iatrogène :

Classe	Effets indésirables principaux
IEC	Hypotension Hyperkaliémie **Toux sèche** résistante aux antitussifs
ARA2	Hypotension Hyperkaliémie
Bétabloquants	Hypotension Bradycardie Syndrome de Raynaud Bronchoconstriction Asthénie Cauchemars
ACA	Hypotension **Œdème des membres inférieurs** Bradycardie
Diurétiques thiazidiques	**Hypokaliémie** Hypotension orthostatique Déshydratation
Diurétique de l'anse	**Hypokaliémie** Hypotension orthostatique Déshydratation
Autres diurétiques (spironolactone, éplerenone, amiloride)	Hyperkaliémie Hypotension orthostatique Déshydratation

Tableau 7 : Classes d'antihypertenseurs et leurs effets indésirables principaux

La majorité des antihypertenseurs exposent le patient à un risque d'hypotension orthostatique et donc à un risque de chute.

Par ailleurs, les antihypertenseurs sont impliqués dans différents types d'interactions médicamenteuses.

Le risque d'hyperkaliémie peut conduire à un trouble grave de la conduction cardiaque chez le patient, à l'inverse, un risque majoré d'hypokaliémie peut entrainer des torsades de pointe ; l'association de plusieurs molécules modifiant la kaliémie est donc déconseillée. Dans les cas où l'association de deux antihypertenseurs hyper ou hypokaliémiants est nécessaire, une surveillance accrue des concentrations plasmatiques du patient doit être mise en place.

Un IEC et un ARA2 ne doivent pas être associé en raison d'un risque majoré d'hyperkaliémie et d'angio-œdème.

L'association d'un bétabloquant avec un anticalcique bradycardisant (vérapamil, diltiazem) est déconseillée et impose une surveillance clinique, le risque de bradycardie étant fortement majoré.

De plus, le vérapamil et le diltiazem étant des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, leur association avec un substrat de ce cytochrome entraine une majoration des effets indésirables du médicaments substrat. L'association du vérapamil ou du diltiazem avec l'atorvastatine ou la simvastatine par exemple peut être à l'origine d'une majoration du risque de rhabdomyolyse (précaution d'emploi).

L'association d'un antihypertenseur avec un médicament à risque d'hypotension orthostatique (trinitrine, alfusozine, sildénafil par exemple) entraine une majoration du risque d'hypotension pour le patient (précaution d'emploi).

Enfin, l'association d'un diurétique avec un AINS ou l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou anti-inflammatoires est à l'origine d'un risque d'insuffisance rénale aigue chez le patient à risque (sujet âgé, déshydraté, sous diurétique, avec une fonction rénale altérée). Cette association est à éviter (privilégier le paracétamol non effervescent) et nécessite des précautions (surveillance de la fonction rénale du patient, hydratation suffisante).

Des précautions sont à prendre avec le traitement antihypertenseur chez le patient atteint d'insuffisance rénale et/ou hépatique : en effet, certaines molécules nécessitent une adaptation posologique selon l'état de la fonction rénale ou hépatique du patient, et d'autres sont contre-indiquées (d'après le RCP des molécules) :

DFG (ml/min/1,73 m²)	IRC légère 59 < DFG ≤ 89	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Diurétiques thiazidiques				
Diurétiques de l'anse				
Spironolactone				
IEC				
ARA2				
Bétabloquants				
ACA				*CI pour lercanidipine et manidipine*

Pas de changement de dose — Adaptation posologique — Non indiqué

Tableau 8 : Fonction rénale et antihypertenseurs

Les diurétiques thiazidiques sont utilisables seulement si la clairance est ≥ 30 ml/min, en cas d'IRC sévère ou terminale leur utilisation est contre-indiquée.

	IH
Diurétiques thiazidiques	
Diurétiques de l'anse	
Spironolactone	IH terminale
IEC	*Selon la molécule*
ARA2	*Selon la molécule*
ACA	*Selon la molécule*
Bétabloquants	

Adaptation posologique — Non indiqué

Tableau 9 : Fonction hépatique et antihypertenseurs

Une surveillance clinique et biologique est à mettre en place chez le patient âgé avec un traitement antihypertenseur (5).

Tout d'abord, il est important de vérifier l'observance du patient et la bonne tolérance du traitement.

Il faut également s'assurer que le traitement est efficace, cela passe par la surveillance de la tension du patient : objectif tensionnel atteint dans le temps et tension artérielle du patient équilibrée, sans hypotension orthostatique.

De plus, une surveillance biologique avec évaluation de la fonction rénale, de la natrémie et de la kaliémie du patient est primordiale « dans les 7 jours qui suivent l'introduction d'un diurétique, d'un IEC ou d'un ARA2 » et de façon systématique en cas d'épisode aigu de type infection, déshydratation, diarrhée, vomissements.

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

Les mesures hygiéno-diététiques (20,25) font partie intégrante de la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'hypertension artérielle du patient, et sont indispensables à mettre en place en complément de son traitement médicamenteux. Elles peuvent améliorer l'efficacité du traitement antihypertenseur et participent à la réduction du risque cardiovasculaire du patient.

Tout d'abord au niveau de l'alimentation, un régime alimentaire équilibré est conseillé, à base de fruits et légumes frais, poissons, oléagineux, huile d'olive... En revanche, il est conseillé de réduire fortement la consommation de viandes rouges et de produits laitiers très riches en graisses.

Un régime hyposodé (et non « sans sel ») est recommandé chez le sujet hypertendu ; consommation modérée de sel avec un apport maximum de 6 g de sodium par jour.

Plusieurs alternatives à la salière peuvent être proposées au patient afin de rehausser le gout des plats, comme l'utilisation d'épices et d'aromates (poivre, paprika, thym, persil, origan), ail et oignon, ou encore du jus de citron par exemple.

Attention aux biscuits apéritifs, à la charcuterie, aux cubes de bouillon industriels, aux plats cuisinés industriels, aux conserves et à certaines eaux riches en sodium (Vichy St Yorre, Vichy Celestins) qui sont des sources de sel. La forme effervescente des médicaments contient également du sodium et est à déconseiller en cas d'hypertension.

Enfin, l'utilisation de sels de régime nécessite un avis médical chez le sujet âgé hypertendu car ils contiennent du potassium en quantité non négligeable.

Une perte de poids est nécessaire et permet de réduire la pression artérielle du patient en cas de surcharge pondérale importante.

La consommation d'alcool doit être très limitée et un sevrage tabagique peut être proposé chez le fumeur.

Il est également recommandé d'encourager le patient âgé à pratiquer une activité physique adaptée et régulière si possible (promenade quotidienne ou jardinage par exemple) en complément du régime alimentaire.

Il est primordial d'insister sur l'observance du patient pour son traitement ; en effet l'hypertension artérielle est le plus souvent silencieuse et le patient qui ne ressent pas de symptôme a du mal à comprendre la nécessité de prendre un ou plusieurs comprimés tous les jours. Il faut donc expliquer le traitement au patient, son importance, ses potentiels effets indésirables et lui proposer des solutions pour éviter les oublis de prise, comme l'utilisation d'un pilulier ou d'une alarme sur le téléphone par exemple.

En cas de bithérapie, il est important de favoriser l'association des deux molécules en un seul comprimé lorsqu'elle existe afin de faciliter le quotidien du patient.

L'observance pour le traitement antihypertenseur peut également être améliorée en impliquant le patient et en le rendant acteur de sa maladie, notamment en encourageant l'automesure tensionnelle.

L'automesure tensionnelle permet de vérifier que le traitement fonctionne et que la tension du patient est correctement contrôlée. Rappeler au patient les objectifs tensionnels ainsi que le fonctionnement du tensiomètre et les conditions de mesure.

Pour finir, sensibiliser le sujet âgé aux risques de l'automédication. De nombreux médicaments disponibles sans ordonnance peuvent être responsables d'une augmentation de la pression artérielle (AINS en voie orale, vasoconstricteurs pour le rhume, GINKOR FORT®) ou d'un risque d'hypotension, ou encore être à l'origine d'une interaction médicamenteuse avec le traitement antihypertenseur (laxatifs à base de bisacodyl (DULCOLAX®, CONTALAX®) associé à un antihypertenseur hypokaliémiant majore le risque d'hypokaliémie par exemple).

III. Diabète et métabolisme

A) Le diabète

Traitements abordés dans cette partie :
Biguanides (metformine)
Inhibiteur des alphaglucosidases (acarbose, miglitol)
Sulfamides (gliclazide, glibenclamide, glimépiride, glipizide)
Glinides (répaglinide)
Inhibiteurs des DPP4 (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine)
Analogues du GLP1 (exenatide, liraglutide, dulaglutide)

a) Épidémiologie chez la personne âgée[26]

Le diabète se défini comme une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique qui survient suite à un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou encore des deux conjugués.

D'après la dernière synthèse épidémiologique de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, novembre 2018) relative au poids du diabète en France, plus de 3,3 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète en 2016, ce qui représente 5% de la population.

Parmi cette population une augmentation de la fréquence du diabète avec l'âge est observée. En effet, un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement pour un diabète. Les hommes sont plus fréquemment concernés par le diabète que les femmes et ils sont également davantage touchés par les complications.

De nombreuses complications sont liées au diabète, notamment les complications à long terme microvasculaires et artérielles qui représentent une charge importante en santé publique. En 2016, l'âge moyen des personnes hospitalisées pour les complications du diabète (infarctus du myocarde transmural, accident vasculaire cérébral, plaie du pied, amputation d'un membre inférieur, mise sous dialyse ou greffe rénale) était supérieur à 69 ans.

b) Spécificités du sujet âgé diabétique[27]

Le sujet âgé diabétique a des particularités liées à son âge. En effet, le vieillissement a pour effet une diminution de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une baisse de la sensibilité du pancréas au *glucagon-like peptide* (GLP-1) qui est à l'origine d'une réduction de l'insulinosécrétion.

Une altération des fonctions cognitives et motrices est observée avec l'âge. Le sujet âgé perçoit de façon moins évidente les signes neurovégétatifs de l'hypoglycémie habituellement considérés comme le premier signal d'alarme chez l'adulte plus jeune (sueurs, pâleur, tremblements, palpitations, troubles visuels). L'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,7 g/L) peut se manifester de façon atypique chez la personne âgée : trouble de l'humeur ou du comportement, agressivité inhabituelle, asthénie(28).

Par ailleurs, une modification des habitudes alimentaires est souvent retrouvée, elle peut être associée à un isolement social plus ou moins important et / ou à une autonomie diminuée de la personne âgée.

c) Objectifs

Le sujet âgé diabétique cumule les effets de la maladie et du vieillissement ; sa prise en charge doit être individualisée en prenant en compte le risque hypoglycémique ainsi que les facteurs de risque et comorbidités de chaque patient.

Le traitement a pour but de rapprocher la glycémie du patient des valeurs normales pour prévenir l'apparition des complications immédiates et retardées de la maladie(5). De plus, il est nécessaire de réévaluer régulièrement le traitement afin d'éviter la survenue d'effets indésirables et minimiser le risque d'hypoglycémie iatrogène.

Une glycémie mal contrôlée est responsable de l'apparition de complications chroniques après quelques années d'évolution ; un contrôle optimisé et précoce de l'équilibre glycémique du patient est alors essentiel dans la prévention des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie)(29). En effet les complications microvasculaires sont secondaires à l'hyperglycémie chronique et leur risque d'apparition est proportionnel au degré d'équilibre glycémique ainsi qu'à la durée du diabète.

L'hémoglobine glyquée $HbA1_C$ constitue un « critère de substitution acceptable pour la survenue des complications microvasculaires du diabète » (Société Francophone du diabète, 2017)(29). L'objectif d'$HbA1_C$ est individualisé à chaque patient puisqu'il est fonction de plusieurs paramètres (l'âge, l'ancienneté du diabète, l'espérance de vie, le risque d'hypoglycémie ainsi que les comorbidités associées) et peut donc évoluer avec le temps, le but étant d'éviter deux situations : le sur-traitement et le sous-traitement.

Chez la personne âgée on retrouve trois *$HbA1_C$ cible* différentes en fonction du profil du patient (Société Francophone du diabète, 2017)(29) :

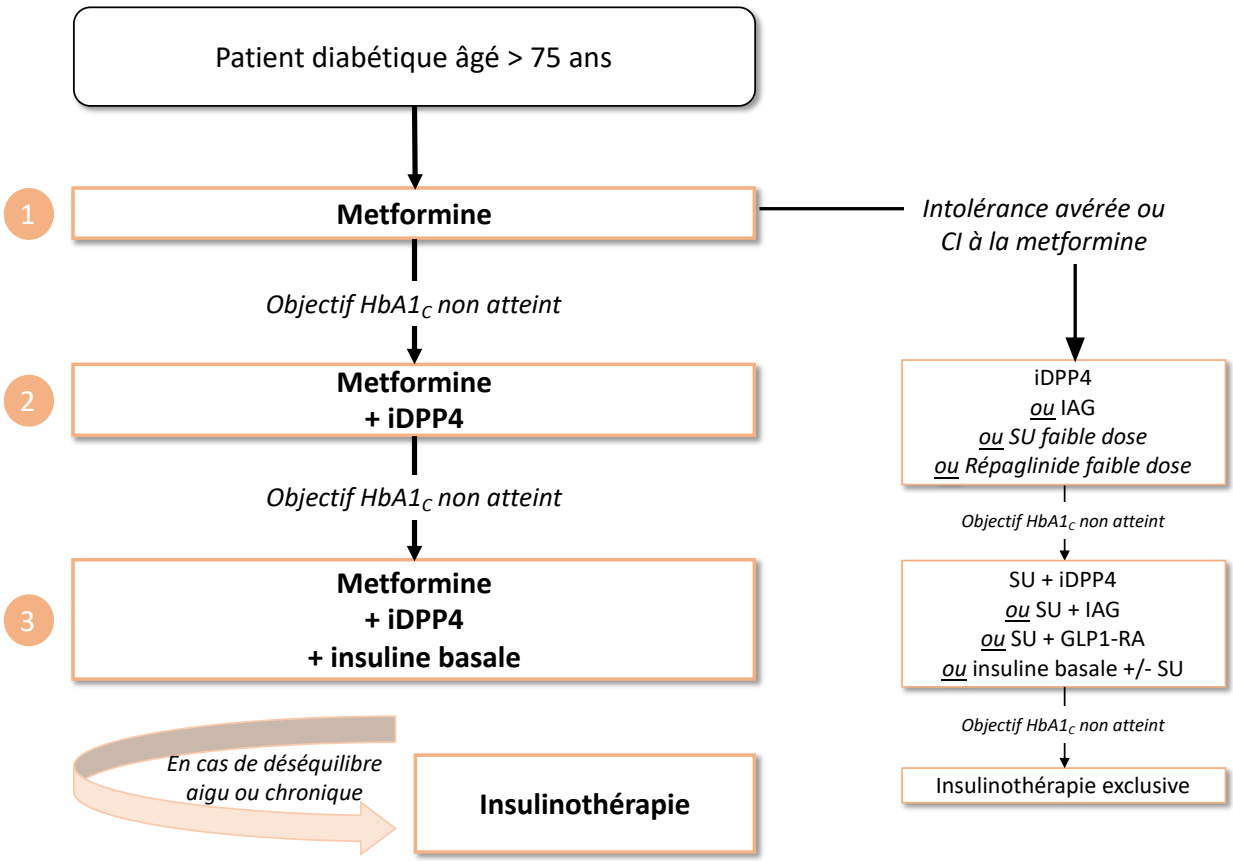
- $HbA1_C$ cible ≤ 7% pour la personne âgée dite « en bonne santé », bien intégrée socialement et autonome d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante,
- $HbA1_C$ cible ≤ 8% pour la personne âgée dite « fragile » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »,
- $HbA1_C$ < 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L pour la personne âgée dite « dépendante et/ou à la santé très altérée » en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.

Enfin, la glycémie à jeun du patient âgé doit être d'environ 1 g/L mais des glycémies comprises entre 1 – 2 g/L sont tolérées chez les plus fragiles(5).

d) Recommandations et médicaments problématiques[29]

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique du patient âgé diabétique, notamment l'altération de la fonction rénale ou encore l'existence de troubles cognitifs ou d'une dénutrition.

Les règles hygiéno-diététiques sont essentielles dans la prise en charge du diabète et doivent être maintenues malgré l'ajout d'un ou plusieurs traitements médicamenteux.



iDPP4 : inhibiteur des DPP4 ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases ; SU : sulfamides hypoglycémiants ; GLP1 : agoniste des récepteurs du GLP-1

Figure 4 : Stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de plus de 75 ans, Société Francophone du Diabète (SFD)

La stratégie thérapeutique du patient diabétique âgé de plus de 75 ans comporte plusieurs lignes de traitement.

La metformine en monothérapie constitue le traitement de première ligne chez le sujet âgé sous réserve du respect de ses contre-indications (notamment rénales) et en l'absence de pathologie hypoxémiante. Cette molécule est à privilégier à la dose minimale nécessaire pour atteindre les objectifs fixés pour le patient ; en effet, la metformine est anti-hyperglycémiante et est relativement bien tolérée. Les effets indésirables de type digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, nausées) doivent toutefois être pris en compte afin de ne pas aggraver une possible malnutrition chez la personne âgée(27) ; il est alors conseillé au patient une prise en fin de repas. L'acidose lactique est une complication grave mais exceptionnelle. En cas d'examen avec injection de produit de contraste iodé chez le patient, la metformine doit être arrêtée la veille et reprise à 48h une fois la fonction rénale vérifiée ; en effet, l'administration de produits de contraste iodés (PCI) peut provoquer une néphropathie à

l'origine d'une accumulation de metformine et donc d'une augmentation du risque d'acidose lactique. Le risque d'acidose lactique avec la metformine est également majoré en cas de consommation importante d'alcool.
La metformine doit être adaptée à la fonction rénale du patient, elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique sévère et terminale. De plus, la posologie doit être diminuée de moitié en cas d'IRC modérée.

Lorsque l'*$HbA1_C$ cible* du patient n'est pas atteinte sous metformine, l'ajout d'un médicament inhibiteur de la dipeptdylpeptidase-4 (iDPP4) est privilégié. En effet, cette classe de médicament a pour avantage de n'entrainer ni prise de poids ni hypoglycémie. La Vildagliptine peut être utilisée dans un contexte d'insuffisance rénale terminale avec une adaptation de posologie ; les autres molécules de la classe (Sitagliptine, Saxagliptine) peuvent être administrées jusqu'au stade d'IRC sévère avec réduction de dose.

Dans le cas où l'association metformine + iDPP4 ne suffit pas à atteindre l'objectif d'$HbA1_C$ fixé pour le patient il convient alors de privilégier l'instauration d'une insuline basale. Chez certains sujets âgés « en bonne santé », la prescription d'un sulfamide (SU) ou du répaglinide est possible mais il faut prendre en compte le risque hypoglycémique important de ces molécules. L'ajout d'un GLP-1-RA (antidiabétique injectable) est également possible chez le sujet âgé « en bonne santé » notamment en cas d'une recherche de perte de poids pour le patient, après avis d'un endocrinologue-diabétologue, mais cette utilisation est assez limitée.

Les sulfamides hypoglycémiants sont des molécules insulino-sécrétrices pouvant être responsables d'hypoglycémies insidieuses chez la personne âgée(27) qui peuvent conduire au coma ; cela justifie le fait de ne pas les prescrire en première intention chez la personne « en bonne santé » et de les éviter chez la personne « fragile ou dépendante ».
En cas de prescription de sulfamides chez la personne âgée, les sulfamides à faible risque comme le gliclazide (DIAMICRON®) sont à privilégier, à dose initiale réduite et progressivement augmentée. Le glibenclamide (DAONIL®) et le glimépiride (AMAREL®) sont à éviter ou à défaut à utiliser avec prudence. En effet, « le glibenclamide est associé à une plus grande fréquence de venues aux urgences médicales de personnes âgées pour hypoglycémie » *(guide PAPA(5))* et son utilisation à forte dose (> 10 mg) est à absolument éviter. Le glipizide à libération prolongée (OZIDIA LP®) est strictement contre-indiqué chez la

personne âgée de plus de 65 ans(27). La contre-indication principale à l'utilisation des molécules de la famille des sulfamides est l'IRC sévère. Le gliclazide peut être administré en cas d'IRC légère et modérée sans changement de dose. Plusieurs interactions médicamenteuses sont à prendre en compte afin d'éviter une majoration du risque d'hypoglycémie avec les sulfamides(27) : AINS, miconazole DAKTARIN® (contre-indication, majoration de l'effet hypoglycémiant du sulfamide), BACTRIM®, allopurinol, alcool (effet antabuse et majoration de l'effet hypoglycémiant du sulfamide).

Le répaglinide est également une molécule insulino-sécrétrice, son utilisation n'est pas recommandée chez la personne âgée de plus de 75 ans (pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette population(27)). Cette molécule doit être prise en mangeant et ne doit pas l'être si le repas est sauté à cause du risque hypoglycémique sévère. L'avantage du répaglinide est qu'il peut être administré en cas d'insuffisance rénale avec une adaptation de dose à partir de l'IRC sévère (son excrétion étant principalement biliaire(30)). Le répaglinide est métabolisé par les cytochromes 2C8 et 3A4, il ne doit pas être associé avec une substance inhibitrice de ces cytochromes 2C8 (gemfibrozil LIPUR®) et 3A4 (rifampicine, millepertuis), la conséquence de cette association étant la majoration de l'effet hypoglycémiant du répaglinide.

L'insulinothérapie est recommandée dans les cas où les autres traitements anti hyperglycémiants ne peuvent pas être utilisés chez le patient, ou en cas de déséquilibre aigu ou chronique. Dans ce cas, une surveillance régulière des glycémies capillaires doit être mise en place et le schéma insulinique est spécifique et adapté à chaque patient.

Dans le cas où le patient présente une contre-indication (CI) absolue ou une intolérance digestive avérée à la metformine, un iDPP4 pourra être proposé en monothérapie en première ligne de traitement. Un inhibiteur de l'alphaglucosidase (IAG) peut également être utilisé en monothérapie : pas de risque d'hypoglycémie pour le patient mais une mauvaise tolérance digestive peut être observée et la posologie doit être adaptée en cas d'IRC modérée.

Les médicaments antihyperglycémiants doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique à cause du risque accru d'effets secondaires, et cela en fonction de la molécule et du stade de l'insuffisance rénale (cf tableau 10, Société Francophone du Diabète (29)). Pour les patients au stade d'IRC modérée, une adaptation

posologique est nécessaire pour de nombreux antidiabétiques : la dose maximale de metformine est alors de 1500 mg/j, et 50 mg/j pour les doses maximales de Vildagliptine et Sitagliptine. Au stade d'IRC sévère, les seuls traitements pouvant être utilisés sont l'insuline, le répaglinide, le liraglutide et la vildagliptine, avec un risque d'hypoglycémie pour l'insuline et le répaglinide. Enfin, pour les IRC terminales la vildagliptine peut être utilisée à la dose de 50 mg/j, ainsi que l'insuline et le répaglinide (avec risque hypoglycémique).

DFG (mL/min/1,73 m²)	IRC légère 59 < DFG ≤ 89	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline				
Exenatide				
Exenatide retard				
Dulaglutide				
Liraglutide				
Vildagliptine				
Sitagliptine				
Saxagliptine				
Metformine				
Acarbose				
Répaglinide				
Glimépiride				
Gliclazide				

Pas de changement de dose Réduction de la dose Non indiqué

Tableau 10 : Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiants, Société Francophone du Diabète (SFD)

Concernant la fonction hépatique, l'utilisation d'antidiabétiques autres que l'insuline est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique chez le patient dans la plupart des cas : metformine, sulfamides hypoglycémiants, répaglinide, acarbose, iDPP4 (Vildagliptine).

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

L'autonomie thérapeutique du patient repose sur l'éducation du patient à sa maladie et sur l'autocontrôle glycémique. Il est important d'informer le patient âgé sur le risque d'hypoglycémie possible lié à sa maladie et/ou à son traitement et de lui apprendre à

reconnaitre cliniquement les signes de l'hypoglycémie. De plus, rappeler au patient les circonstances de survenue d'une hypoglycémie afin qu'il puisse prévenir leur apparition dans son quotidien : apport alimentaire inadéquat ou saut de repas associé à la prise d'un sulfamide par exemple, consommation d'alcool en dehors des repas, activité physique inhabituelle, erreur de posologie du traitement(31).

La prise en charge de l'hypoglycémie doit être connue du patient et de son entourage ; elle consiste en la prise immédiate d'un « sucre rapide » lors de l'apparition des symptômes caractéristiques : trois morceaux de sucre, un verre (15 cL) de jus de fruit ou de soda, ou une cuillère à soupe de miel ou de confiture. Dans le cas où la glycémie du patient est inférieure à 0,40 g/L une deuxième dose de resucrage identique est nécessaire ainsi qu'un contrôle de la glycémie 10 à 15 minutes après le deuxième resucrage. La prise d'une collation au milieu de la matinée peut être conseillée au patient s'il existe une tendance hypoglycémique en fin de matinée.(31)

Les règles hygiéno-diététiques sont indispensables dans la prise en charge de la maladie et quelques repères simples peuvent être donnés au patient âgé en termes de nutrition et d'activité physique. L'essentiel chez le sujet âgé est tout d'abord d'éviter la dénutrition et de conserver trois repas quotidiens plus ou moins associés à une collation dans la matinée et une dans l'après-midi en fonction des besoins.

Concernant l'alimentation, la consommation quotidienne de protéines animales doit être favorisée, ainsi que celles de protéines végétales (lentilles, haricots…) deux à trois fois par semaine. Une cuillère à soupe d'huile (d'olive, de noix…) et environ dix grammes de beurre par jour permettent de conserver une portion de lipides (oméga 3 et 6) adéquate. Les aliments riches en fibres sont à privilégier car les fibres ralentissent l'absorption des glucides et donnent une sensation de satiété (légumineuses, légumes, pain complet ou aux céréales…).

Par ailleurs, la sensation de soif est souvent altérée chez la personne âgée, il est important de conserver une bonne hydratation avec une prise fréquente de boissons (eau, café, thé, tisanes) et de soupes ou bouillons qui sont riches en vitamines et minéraux (éviter cependant ceux dont la quantité de sel est trop importante, type brique industrielle)(27).

Il est également important de conseiller au patient de conserver une activité physique adaptée à ses capacités afin de lutter contre la sarcopénie (diminution de la masse et de la force musculaire). Certaines activités peuvent être proposées : trente minutes de marche par jour, le jardinage, la natation, la gymnastique douce… Pratiquer un exercice modéré mais de façon régulière est essentiel, sous réserve de respecter certaines contre-indications (hypertension artérielle à l'effort, lésions au pied, problèmes musculo-squelettiques…), un avis médical peut être nécessaire en fonction du patient et du sport envisagé(27).

B) La dyslipidémie

Traitements abordés dans cette partie :
Statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)
Fibrates (fénofibrate, gemfibrozil, bézafibrate, ciprofibrate)
Ezetimibe (Ezetrol)
Cholestyramine (QUESTRAN)

a) Épidémiologie chez la personne âgée[32]

L'étude Esteban (publiée le 6 novembre 2018) a été menée entre 2014 et 2016 sur un échantillon représentatif de la population française métropolitaine. Elle décrit l'évolution de la prise en charge de l'hypercholestérolémie depuis 2006 en France, et estime la fréquence de l'hypercholestérolémie LDL dans la population (adultes de 18 à 74 ans).

En 2015 chez les 65 – 74 ans, la cholestérolémie moyenne était de 1,35 g/L ; 23,5% des adultes de cette tranche d'âge avaient un LDL-cholestérol (LDL-c) supérieur à 1,6 g/L et 7,9% un LDL-c supérieur à 1,9 g/L. En ce qui concerne les traitements, 28% des 65 – 74 ans ont bénéficié d'au moins une délivrance d'un traitement hypolipémiant au cours de l'année précédant l'examen de santé réalisé pour l'étude ; les adultes avec un traitement hypolipémiant avaient 62 ans en moyenne. Les statines étaient le traitement le plus fréquent devant les fibrates.

Enfin, « la proportion d'adultes avec un traitement hypolipémiant parmi l'ensemble de la population a significativement diminué de 29,6% » entre 2006 et 2015.

b) Spécificités du sujet âgé

L'utilisation et le bénéfice des statines chez la personne âgée sont discutés dans la littérature, de même pour la relation entre l'hypercholestérolémie et la morbi-mortalité cardiovasculaire(33). Aucune corrélation entre la mortalité cardiovasculaire et le taux de cholestérol n'a été démontrée chez les patients de 70 à 90 ans inclus dans l'étude de Jacobs et al.(34). Une autre étude publiée dans le JAMA en 2001 (35) expliquait que la relation entre hypercholestérolémie et risque cardiovasculaire n'était pas prouvée chez les patients de plus de 70 ans.

c) Objectifs

Le niveau de risque cardiovasculaire du patient est un paramètre essentiel pour mettre en place une prise en charge adaptée. D'après les recommandations françaises de 2005 (36), les facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour choisir l'objectif thérapeutique en fonction des valeurs de LDL-cholestérol sont les suivants :

Facteurs de risque :
○ **Age** : homme ≥ 60 ans ; femme ≥ 50 ans
○ **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce** ▪ Infarctus du myocarde (IDM) ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ▪ IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
○ **Tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
○ **Hypertension artérielle** permanente traitée ou non
○ **Diabète de type 2** traité ou non
○ **HDL-cholestérol ≤ 0,40 g/L** quel que soit le sexe
Facteur protecteur :
○ **HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L**

Tableau 11 : Facteurs de risque cardiovasculaire, AFSSAPS 2005

L'existence d'une insuffisance rénale chronique sévère à modérée est également à prendre en compte en tant que facteur de risque(37).

Au niveau européen, l'évaluation du risque cardiovasculaire global d'un patient est réalisée grâce au système SCORE. Ce système estime le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans chez les individus âgés de 40 à 65 ans, en tenant compte de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du tabagisme et des antécédents familiaux.

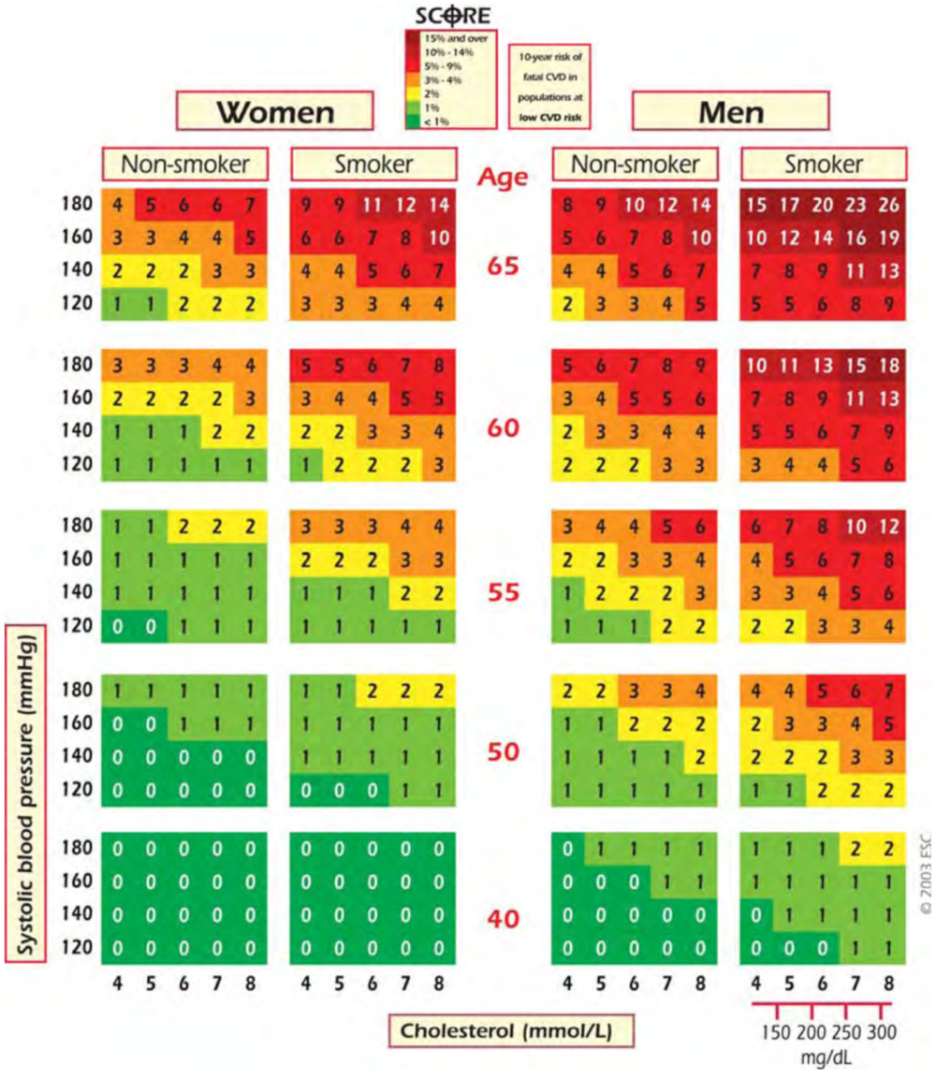


Figure 5 : Modèle européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Quatre niveaux de risque (faible, modéré, élevé, très élevé) sont ainsi définis et permettent d'établir l'objectif thérapeutique à atteindre pour le LDL cholestérol chez le patient.

Le SCORE ne s'applique pas aux patients âgés de plus de 65 ans, or, l'âge avancé constitue un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Il n'existe pas d'outil évalué chez le sujet âgé, il faut donc considérer les pathologies chroniques du patient, ses facteurs de risque, son état physiologique, les bénéfices attendus ainsi que les potentiels effets indésirables d'un traitement.

Les objectifs thérapeutiques à atteindre pour le LDL cholestérol et les interventions thérapeutiques adaptées d'après les recommandations de la Société européenne de cardiologie(38)(39) sont les suivants :

<table>
<tr><th colspan="2">Niveau de risque cardiovasculaire</th><th>Objectif de LDL cholestérol</th><th>Interventions thérapeutiques</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Très élevé</td><td>SCORE ≥ 10 %</td><td rowspan="4">< 0,7 g/L</td><td rowspan="8">1ère intention : Mesures hygiéno-diététiques
2ème intention : Mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant</td></tr>
<tr><td>Diabète de type I ou II ≥ 40 ans avec au moins un facteur de risque CV ou atteinte d'organe cible</td></tr>
<tr><td>Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère</td></tr>
<tr><td>Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Élevé</td><td>5 % ≤ SCORE < 10 %</td><td rowspan="4">< 1 g/L</td></tr>
<tr><td>Diabète de type I ou II :
< 40 ans avec au moins 1 facteur de risque CV ou atteinte d'organe cible
≥ 40 ans sans facteur de risque CV ni atteinte d'organe cible</td></tr>
<tr><td>Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée</td></tr>
<tr><td>TA ≥ 180/110 mmHg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Modéré</td><td>1 % ≤ SCORE < 5 %</td><td rowspan="2">< 1,55 g/L</td><td rowspan="3">Mesures hygiéno-diététiques</td></tr>
<tr><td>Diabète de type I ou II < 40 ans sans facteur de risque CV ni atteinte d'organe cible</td></tr>
<tr><td>Faible</td><td>SCORE < 1 %</td><td>< 1,9 g/L</td></tr>
</table>

Tableau 12 : Objectifs de LDL cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire et interventions thérapeutiques associées

d) Recommandations et médicaments problématiques

Le traitement des hypercholestérolémies chez la personne âgée a pour objectif de prévenir et/ou retarder l'apparition d'une affection cardiovasculaire (prévention primaire) ou bien d'éviter l'apparition de complications ou de récidives d'un évènement cardiovasculaire (prévention secondaire)(5).

Les statines constituent, comme chez l'adulte plus jeune, le traitement de première intention des dyslipidémies de la personne âgée (élévation du LDLc). Les fibrates sont utilisés en deuxième intention lorsqu'il y a une hypertriglycéridémie ou en cas d'intolérance aux statines (élévation du LDLc).

Une étude publiée en juin 2019 dans *The American Journal of Medecine®* (40) avait pour objectif primaire d'évaluer l'efficacité de l'initiation des statines chez le sujet âgé de 75 ans et plus en fonction du risque cardiovasculaire. D'après les résultats, l'efficacité des statines est significative dans la diminution de survenue de syndromes coronariens aigus (SCA) en prévention primaire avec facteurs de risque et en prévention secondaire. En revanche, l'efficacité des statines en prévention primaire sans facteur de risque est non significative.

Un traitement par statine est reconnu efficace chez la personne âgée en prévention secondaire et en prévention primaire lorsque le patient présente un haut risque de faire un premier évènement cardiovasculaire. Un traitement par statine en prévention primaire chez une personne âgée sans facteur de risque n'est pas recommandé ; l'ajout de statine risque alors de majorer le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables sans apporter un réel bénéfice de réduction du risque d'évènement cardiovasculaire(36)(39). L'espérance de vie du patient est à prendre en compte pour la stratégie thérapeutique du patient en prévention secondaire. Dans le cas d'une prévention primaire, l'âge est important pour le choix de la stratégie thérapeutique.

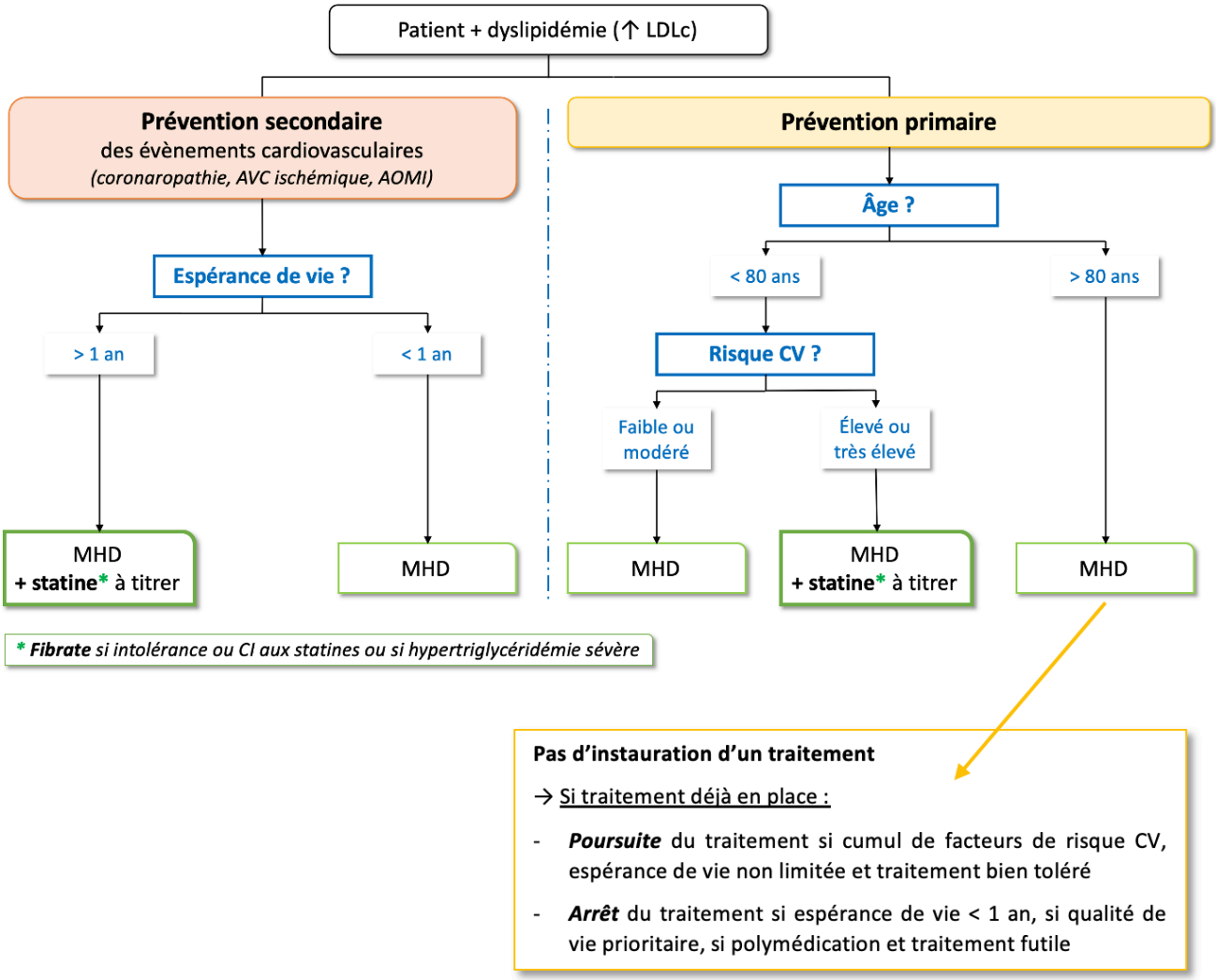


Figure 6 : Stratégie thérapeutique chez le patient âgé avec une dyslipidémie

D'après un rapport de la HAS 2010(41), « toutes statines confondues, le traitement par statines diminue le risque de mortalité toutes causes de 10% quel que soit le profil du patient, et le risque d'événements cardiovasculaires de 15% à 23% ».

Les statines empêchent la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase (hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase). Parmi les effets indésirables (dose-dépendants) des statines sont observés des troubles digestifs et flatulences, de possibles myopathies avec myalgies sans gravité (faiblesse musculaire, crampes), une importante élévation des CPK (créatine phosphokinase) et de rares cas de rhabdomyolyses. De plus, les statines peuvent être à l'origine d'une toxicité hépatique.

Une surveillance clinique et biologique des patients sous statines est nécessaire : le dosage des CPK est essentiel en cas de myalgie ou de faiblesse musculaire (CI ou arrêt du

traitement si CPK > 5 VN), ainsi que la surveillance des transaminases (ASAT et ALAT) tous les 3 mois pendant 1 an puis régulièrement (arrêt en cas d'élévation > 3 VN).

Certaines précautions doivent être prises chez le patient insuffisant rénal en fonction des différentes molécules. La rosuvastatine doit être initiée à une dose de 5 mg ; elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et la dose de 40 mg de rosuvastatine est CI en cas d'IRC modérée(42). Pour la simvastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine il n'est pas nécessaire d'ajuster les posologies à la fonction rénale(43–45) ; pour la pravastatine la dose initiale doit être de 10 mg en cas d'IRC modérée ou sévère(46).

DFG (mL/min/1,73 m²)	IRC légère 59 < DFG ≤ 89	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Atorvastatine				
Fluvastatine				
Pravastatine		Dose initiale de 10 mg		
Rosuvastatine		Dose de 40 mg CI		
Simvastatine				

Pas de changement de dose — Réduction de la dose — Non indiqué

Tableau 13 : Fonction rénale et statines

Les statines sont contre-indiquées en cas d'affection hépatique évolutive et en cas d'élévation des transaminases au-delà de trois fois la valeur normale(42–46).

La pravastatine et la rosuvastatine sont peu métabolisées par les cytochromes hépatiques contrairement à la simvastatine et l'atorvastatine qui sont substrats du CYP450 3A4 ; les concentrations plasmatiques de simvastatine et d'atorvastatine sont alors augmentées en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4(47), ce qui peut entrainer un surdosage en statine et une rhabdomyolyse. L'association de ces statines avec un macrolide ou un antifongique azolé est fortement déconseillée et une surveillance clinique et biologique est indispensable.

Inhibiteurs du CYP 3A4
Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole) **Macrolides** (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) **Amiodarone** **Diltiazem, Vérapamil** **Pamplemousse** (jus ou fruit) Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Cobicistat

Tableau 14 : Inducteurs du CYP 3A4, ANSM 2017

En cas d'intolérance aux statines ou d'hypertriglycéridémie les fibrates peuvent être utilisés ; ils possèdent un effet hypotriglycéridémiant majeur et hypocholestérolémiant plus modéré. Les fibrates sont responsables des mêmes effets indésirables que les statines au niveau musculaire et hépatique (surveillance clinique et biologique identique à celle nécessaire pour les statines). L'association d'une statine à un fibrate chez la personne âgée doit être impérativement évitée(5) car à l'origine d'une potentialisation du risque de myalgies, rhabdomyolyse et de toxicité hépatique.

L'utilisation des fibrates est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et une adaptation posologique est nécessaire pour la majorité des molécules en cas d'insuffisance rénale modérée(48–51). Leur utilisation doit également être évitée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

DFG (mL/min/1,73 m²)	IRC légère 59 < DFG ≤ 89	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Fenofibrate				
Gemfibrozil				
Ciprofibrate				
Bezafibrate				

Pas de changement de dose Réduction de la dose Non indiqué

Tableau 15 : Fonction rénale et fibrates

Le gemfibrozil (LIPUR®) est contre-indiqué (CI absolue) chez le patient diabétique traité par répaglinide (NOVONORM®) à cause d'un risque d'hypoglycémie sévère (Gemfibrozil : puissant inhibiteur du CYP450 2C8)(51). Par ailleurs, les fibrates doivent être utilisées avec précautions chez les patients traités par un anticoagulant de la famille des AVK(48–51) ; en effet les fibrates sont fortement liés aux protéines plasmatiques ce qui peut entrainer un déplacement de l'AVK de son site de liaison et ainsi augmenter la fraction libre de l'AVK. Le risque hémorragique peut être majoré par augmentation des concentrations plasmatiques d'AVK (surveillance de l'INR nécessaire).

L'ezetimibe (EZETROL®) est une molécule qui inhibe l'absorption du cholestérol et qui peut être utilisée en association avec une statine (INEGY® ou LIPTRUZET® quand association de l'ezetimibe respectivement avec la simvastatine ou l'atorvastatine). Cette association de

molécules présente une synergie d'effet mais un cumul d'effets indésirables au niveau hépatique(52).

Enfin, la cholestyramine (QUESTRAN®) est une résine échangeuse d'ions avec une action hypocholestérolémiante(53) ; elle a une utilisation limitée à cause d'effets indésirables (mauvaise tolérance digestive, constipation). La prise de QUESTRAN® doit être espacée d'au moins deux heures par rapport aux autres traitements car elle entraine une diminution de leur absorption.

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) déconseille l'utilisation de compléments alimentaires à base de levure de riz rouge chez les personnes âgées et les patients sous statines. En effet la levure de riz rouge présente des effets indésirables similaires à ceux des statines au niveau hépatique et musculaire et son utilisation est déconseillée que ce soit en association ou en substitution à une statine(54)(55).

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

La dyslipidémie est asymptomatique chez le patient ce qui rend difficile l'observance pour le traitement. Le médicament seul ne suffit pas, il est prescrit en complément de mesures hygiéno-diététiques. Expliquer l'importance des règles hygiéno-diététiques au patient et l'utilité du traitement médicamenteux est alors essentiel afin d'améliorer l'observance du patient et l'efficacité de la prise en charge du risque cardiovasculaire.

Il est conseillé de prendre la statine plutôt le soir car l'activité de l'enzyme HMG-CoA est plus importante la nuit. La prise du fibrate peut se faire le soir au cours d'un repas afin d'éviter de possibles troubles digestifs.

Il est également important de rappeler au patient traité par statine ou fibrate de prévenir son médecin en cas d'apparition de douleurs musculaires (les douleurs musculaires étant un effet indésirable cause d'arrêt du traitement). Le jus de pamplemousse est à déconseiller puisqu'il peut augmenter la toxicité des statines et donc l'apparition de myalgies.

Au niveau de l'alimentation certaines adaptations sont nécessaires et le « régime méditerranéen » est à privilégier : consommation de viandes maigres et de poissons gras deux fois par semaine, huile d'olive pour l'ajout de matières grasses, fruits et légumes, céréales

complètes, lentilles pour les fibres. L'objectif est d'augmenter sa consommation d'acides gras polyinsaturés, d'oméga 3-6-9, aux dépens des acides gras saturés retrouvés dans le beurre, la crème, les viennoiseries, la charcuterie. La consommation de viande rouge doit être modérée. L'alimentation doit être variée et il est important de veiller à éviter le risque de dénutrition et de déshydratation chez la personne âgée fragile ou dépendante.

Il est important de conseiller au patient de pratiquer trente minutes d'activité physique par jour adaptée à ses capacités : marcher, prendre les escaliers à la place de l'ascenseur par exemple.

La prise en charge du risque cardiovasculaire passe également par la bonne observance des éventuels traitements de l'hypertension et/ou du diabète du patient. Chez le patient fumeur un sevrage tabagique est à proposer. Enfin la réduction d'une possible surcharge pondérale est à encourager(55).

IV. Psychogériatrie

A) État dépressif caractérisé

<u>*Traitements abordés dans cette partie*</u> :
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et sérotonine (venlafaxine, duloxétine, milnacipran)
Antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, amitriptyline, trimipramine)
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (moclobémide, iproniazide)
Autres antidépresseurs (miansérine, tianeptine, mirtazapine, vortioxétine, agomélatine)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

En 2017 en France métropolitaine, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) dans l'année était estimée à 9,8% chez les 18 – 75 ans, d'après le Baromètre Santé (étude qui permet une surveillance épidémiologique de l'EDC en France au cours des années).

Entre 2010 et 2017, la prévalence de l'EDC a augmenté chez les 65 – 75 ans (hommes et femmes) (56). Les épisodes dépressifs caractérisés apparaissent le plus souvent liés à la situation conjugale de la personne (divorce, veuvage).

b) Spécificités du sujet âgé

Les symptômes de la dépression sont parfois atypiques chez le sujet âgé (57). Le sentiment de tristesse est moins souvent verbalisé que chez le sujet plus jeune, la sensation de fatigue est largement prédominante (manque d'énergie) et la notion du temps est perturbée. Le patient âgé se plaint de ne pas avoir le moral et d'un manque d'intérêt pour les activités usuelles. Une sensation de désespoir et un pessimisme peuvent également être observés.

La symptomatologie est souvent moins marquée que chez le sujet jeune et des plaintes somatiques fréquentes de la part du sujet âgé déprimé peuvent masquer les symptômes de la dépression (désordres gastro-intestinaux ou douleurs ostéo-articulaires par exemple). Ces plaintes sont souvent légitimes car relatives à une affection physique mais dans certains cas elles ne sont pas expliquées par une pathologie organique.

De plus, la présence de troubles cognitifs fluctuants est fréquente et des troubles anxieux et/ou de l'insomnie sont retrouvés dans la majorité des cas.

Les facteurs de risques sociaux et environnementaux ont une influence importante sur la vulnérabilité dépressive de la personne âgée (sensation de solitude affective, isolement, veuvage, faible support social) (58), de même que les différentes comorbidités. Par ailleurs, la dépression a un impact important sur l'état de santé général du patient, sur sa qualité de vie, mais aussi et surtout sur la perte d'autonomie (57).

c) Objectifs

L'objectif de la prise en charge d'un état dépressif gériatrique est de mettre en place une stratégie pluridisciplinaire, et d'associer au traitement médicamenteux des mesures non médicamenteuses ainsi qu'un suivi de l'observance, de la tolérance, et de l'efficacité du traitement au long cours. Les prescriptions de psychotropes chez le sujet âgé nécessitent d'être réévaluées afin d'éviter une utilisation excessive et / ou non justifiée de ces molécules (58) qui sont responsables de nombreux effets indésirables.

d) Recommandations et médicaments problématiques

On distingue cinq grandes classes d'antidépresseurs avec des profils de tolérance différents. Les interactions médicamenteuses sont plus fréquentes chez les patients âgés du fait de la polymédication. Les sujets âgés sont également plus sensibles à certains effets indésirables des antidépresseurs ; certaines classes d'antidépresseurs sont alors à favoriser et d'autres à éviter.

L'instauration d'un traitement par antidépresseur chez un sujet âgé débute généralement par une dose plus faible que celle d'un adulte jeune, et la croissance des doses est progressive jusqu'à la dose efficace pour traiter l'état dépressif (59). Une monothérapie par antidépresseur est recommandée afin de réduire les risques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables (5). De plus, la réponse au traitement prend plus de temps chez le sujet âgé (jusqu'à 4 à 6 semaines). Il est conseillé d'évaluer l'efficacité de l'antidépresseur après 6 à 12 semaines de traitement à la dose minimale efficace avant d'envisager une modification de traitement. La durée totale de traitement de l'EDC est de minimum 1 an après la rémission des signes de dépression car les risques de rechute sont importants, notamment dans un contexte de comorbidités (59)(5).

Les recommandations de bonne pratique émises en octobre 2017 par la HAS à propos du traitement de l'EDC de l'adulte (59) regroupent des recommandations internationales et permettent d'établir une stratégie thérapeutique chez le sujet âgé. Il n'existe pas de différence d'efficacité significative entre les classes d'antidépresseurs, mais les effets indésirables de certaines classes justifient l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en première intention chez le sujet âgé.

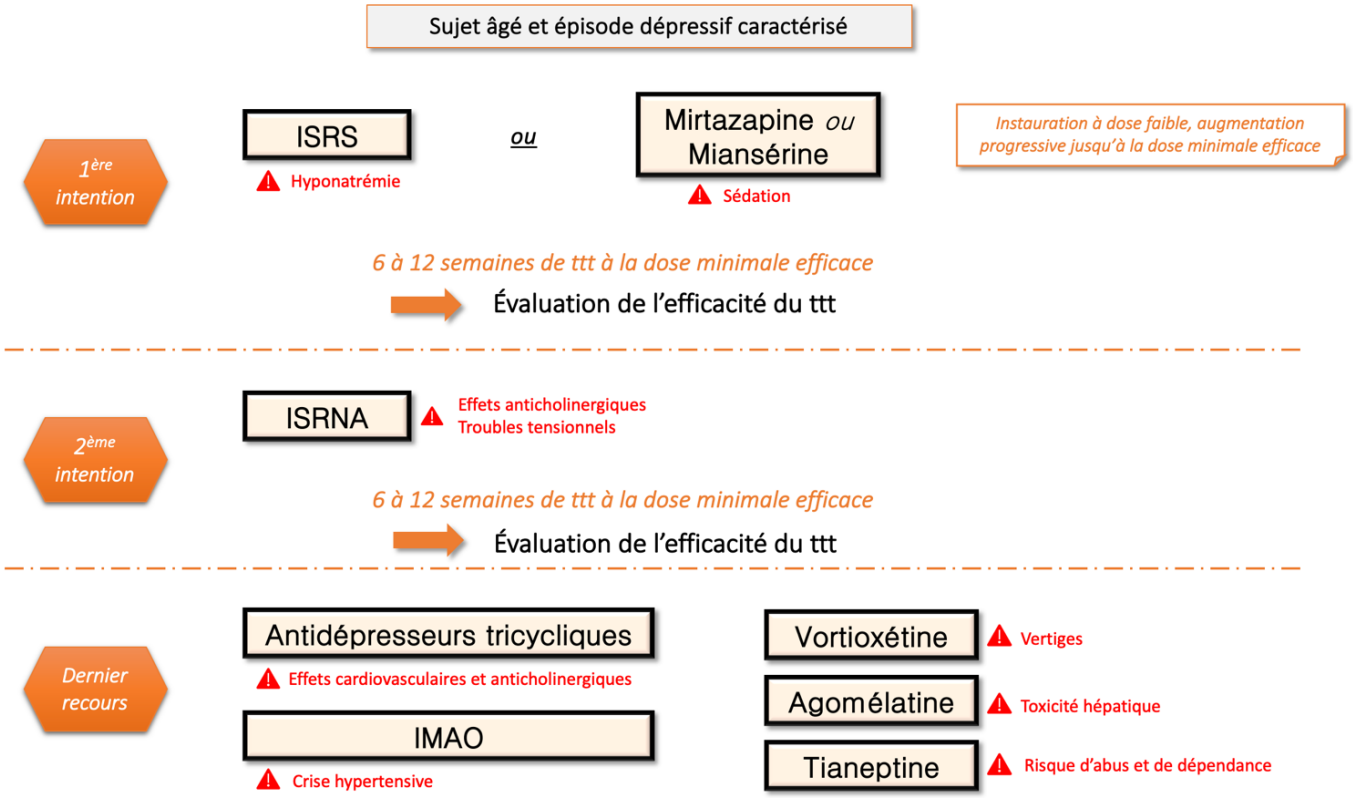


Figure 7 : Stratégie thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé du sujet âgé

Les ISRS doivent être prescrits chez le sujet âgé en première intention « à dose progressivement croissante jusqu'à atteindre la dose efficace pour la dépression » (5). Les effets indésirables de cette classe d'antidépresseurs sont :

- Troubles digestifs : diarrhées (sertraline), nausées, vomissements, risque accru de saignement (chez le sujet âgé et si prise d'anticoagulant ou de médicaments qui lèsent la muqueuse gastro-intestinale (59))
- Saignements cutanéomuqueux
- Insomnie, agitation, céphalées
- Hyponatrémie : risque supérieur chez le sujet âgé et / ou si traitement par un diurétique ; les signes d'une hyponatrémie sont des céphalées, des difficultés de concentration, des troubles de mémoire, une confusion, une faiblesse et une instabilité pouvant conduire à des chutes. Il est recommandé de surveiller la natrémie du patient une semaine après le début d'un traitement par ISRS et également après toute modification du dosage (59).

- Dysfonctions sexuelles
- Allongement de l'intervalle QT et risque de torsades de pointe avec le citalopram (SEROPRAM®) et l'escitalopram (SEROPLEX®). Ces deux molécules sont contre-indiquées chez les patients qui présentent un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et avec tout autre médicament torsadogène (59).
- Signes neurologiques, signes extrapyramidaux, dyskinésies
- Syndrome sérotoninergique (en cas de surdosage ou d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (le tramadol par exemple)) qui impose l'arrêt de l'antidépresseur. Le syndrome sérotoninergique regroupe des signes psychiques (agitation, confusion mentale, obnubilation), des signes moteurs (tremblements, rigidité, hyperréactivité), et des signes végétatifs (frissons, sueurs, hyperthermie, troubles de la tension, douleurs abdominales, diarrhées).

L'important est de toujours évaluer le rapport bénéfice / risque de la prescription de l'ISRS chez le patient âgé. En 2019, les critères de Beers par l'American Geriatric Society (AGS) (liste des prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé) ont été mis à jour et recommandent d'éviter l'utilisation d'un ISRS chez la personne âgée avec antécédents de chute ou de fracture (60).

La mirtazapine (NORSET®) est également considérée comme un traitement de première ligne des EDC de l'adulte d'après de nombreuses études (59)(61). La mirtazapine peut être proposée en première intention chez le sujet âgé, notamment lorsque l'état dépressif est accompagné d'un sommeil de mauvaise qualité, d'anxiété et également d'une perte d'appétit. En effet, cette molécule a pour effets secondaires prise de poids, sédation (conseiller une prise au coucher) et sécheresse buccale, mais ne présente pratiquement aucune activité anticholinergique.

La miansérine et la tianeptine (STABLON®) font parties de la classe des « autres antidépresseurs » comme la mirtazapine et peuvent être prescrites chez la personne âgée. L'effet indésirable le plus important de la miansérine est la sédation. La tianeptine est soumise à une partie de la réglementation des stupéfiants pour encadrer les risques d'abus et de pharmacodépendance (59), elle n'est donc pas recommandée en première intention.

En seconde intention en cas d'échec d'un ISRS, sont recommandées les molécules de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (59)(5). Leurs effets indésirables sont proches de ceux des ISRS : troubles digestifs, hyponatrémie, céphalées, nervosité, insomnie, dysfonction sexuelle, syndrome sérotoninergique. D'autres effets indésirables sont connus avec les molécules de cette classe : diminution de l'appétit, vertiges, effets anticholinergiques (constipation, sècheresse buccale, troubles de la vision, rétention urinaire).

Le traitement continu pour un épisode dépressif majeur par la duloxétine (CYMBALTA®) majore le risque de chute chez le patient de 65 ans ou plus d'après une étude de 2019 (62).

La venlafaxine (EFFEXOR®) peut être responsable d'hypertension artérielle prolongée (une surveillance de la pression artérielle du patient est nécessaire lors de l'instauration de ce traitement et à chaque changement de dose) et d'un allongement de l'intervalle QT (risque torsadogène). Une étude publiée en juillet 2019 dans le journal The Lancet Psychiatry (63) a mis en évidence que l'augmentation des doses de venlafaxine n'est pas toujours accompagnée d'une amélioration de l'efficacité. La relation dose-efficacité est croissante jusqu'à une certaine dose journalière puis stagne au-delà de cette dose, alors que le patient sera exposé à des effets indésirables plus importants. Il est donc primordial de rechercher la dose efficace la plus faible.

Les antidépresseurs tricycliques sont à proscrire chez le sujet âgé en raison de leur potentiel important d'interactions médicamenteuses et de leur mauvais profil de tolérance (effets indésirables graves cardiovasculaires et de type anticholinergique)(59). Ils sont également associés à un risque plus élevé de surdosage que les autres molécules. Ils sont à l'origine de nombreux effets secondaires :

- Cardiovasculaires : arythmies cardiaques, tachycardie, hypotension orthostatique avec risques de chute chez le sujet âgé
- Anticholinergiques (effets relativement fréquents ou intenses) : confusion, sécheresse buccale, vision trouble, hypersudation, constipation, difficultés à uriner
- Altération de la mémoire et de l'attention (surtout chez le sujet âgé)
- Sédation
- Prise de poids
- Syndrome sérotoninergique

L'utilisation d'un antidépresseur tricyclique est contre-indiquée de façon absolue en cas de troubles cardiaques, de glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie bégnine de la prostate.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont à utiliser en dernière intention chez les patients résistants aux autres traitements et ils sont à proscrire chez la personne âgée en raison d'effets indésirables potentiellement graves : crise hypertensive, hypotension orthostatique, insomnie, troubles de la vigilance, vertiges, syndrome sérotoninergique. De plus, ils sont à l'origine de nombreuse interactions médicamenteuses et alimentaires (faible régime en tyramine nécessaire : charcuteries, fromages fermentés…) contraignantes pour le patient.

L'antidépresseur agomélatine (VALDOXAN®) est responsable de troubles digestifs et de troubles hépatiques graves et est contre-indiqué chez les patients de 75 ans et plus (64).

Enfin, la vortioxétine (BRINTELLIX®) a pour effets indésirables : nausées, diarrhées ou constipation, rêves anormaux, vertiges prurit. La posologie initiale chez le patient âgé de 65 ans et plus est de 5 mg (soit la moitié de la posologie initiale recommandée chez l'adulte plus jeune). Les recommandations de bonne pratique de l'HAS (59) (octobre 2017) ne positionnent pas BRINTELLIX en première intention dans la prise en charge de l'EDC « en raison du peu de recul sur sa tolérance ». Cependant, cette molécule n'induit pas d'allongement de l'espace QT contrairement à certains autres antidépresseurs, et peut donc présenter un avantage chez un patient polymédiqué qui a déjà parmi ses médicaments un traitement potentiellement torsadogène.

L'utilisation d'un antidépresseur (toutes classes confondues) se fait toujours avec prudence chez le patient insuffisant rénal et / ou insuffisant hépatique.

Certaines molécules nécessitent une adaptation posologique à la fonction rénale du patient (65–72) :

DFG (mL/min/1,73 m²)	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Venlafaxine			
Duloxétine			
Milnacipran			
Clomipramine			
Imipramine			
Amitriptyline			
Trimipramine			
Tianeptine			

Pas de changement de dose Réduction de la dose Non indiqué

Tableau 16 : Fonction rénale et antidépresseurs

Certains antidépresseurs sont par ailleurs contre-indiqués en cas d'altération de la fonction hépatique du patient ou nécessitent une adaptation de posologie :

Molécules	Insuffisance hépatique (IH)	Molécules	Insuffisance hépatique (IH)
Sertraline		Trimipramine	
Venlafaxine		Moclobémide	
Duloxétine		Iproniazide	
Clomipramine		Tianeptine	
Imipramine		Agomélatine	
Amitriptyline			

Réduction de la dose Non indiqué

Tableau 17 : Fonction hépatique et antidépresseurs

Pour finir, les antidépresseurs sont responsables d'interactions médicamenteuses et certaines associations sont à éviter (65–82).

L'association d'un antidépresseur (toutes classes) à un médicament sérotoninergique (tramadol, lithium, triptans, sélégiline, rasagiline …) constitue une précaution d'emploi au vu

du risque majoré de syndrome sérotoninergique ; un ISRS et un IMAO ne doivent pas être associés (contre-indication absolue).

Le citalopram, l'escitalopram ainsi que les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués avec les médicaments torsadogènes (flécaïne, amiodarone, sotalol, halopéridol, amisulpride, hydroxyzine, ciprofloxacine …) pour cause de majoration du risque de torsades de pointe pour le patient.

Les ISRS augmentent le risque hémorragique du patient sous anticoagulant oral (précaution d'emploi), une surveillance accrue est nécessaire.

La paroxétine (DEROXAT®) et la fluoxétine (PROZAC®) inhibent de façon puissante le cytochrome CYP450 2D6 ce qui est à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les substrats de ce cytochrome : risque de toxicité (avce flécainide, métoprolol, propafénone par exemple) ou d'échec thérapeutique (avec le tamoxifène). Dans le cas d'une polymédication, il faut privilégier un ISRS avec un faible risque d'interaction médicamenteuse (59).

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

Dans le cas de dépressions modérées à sévères, l'association du traitement pharmacologique par antidépresseur à une psychothérapie est recommandée mais doit être discutée au cas par cas. En effet, les thérapies cognitives et comportementales ont montré leur intérêt dans la prise en charge de la dépression et sont appropriées chez le sujet âgé, mais elles ne sont réalisables que si les capacités cognitives du patient sont préservées (58)(59). Des thérapies de groupes peuvent également être proposées ; elles permettent au sujet âgé de garder du lien social. Ces thérapies ont pour but de renforcer le traitement médicamenteux et d'éviter une éventuelle rechute du patient. Cependant, « elles nécessitent l'adhésion du patient et un thérapeute formé à la prise en charge des sujets âgés » (5).

Il est indispensable d'insister auprès du patient sur l'importance de l'observance de son traitement antidépresseur. L'effet des antidépresseurs n'apparait pas immédiatement mais au bout de plusieurs semaines. De plus, il ne faut pas arrêter brutalement ce type de traitement : un arrêt brutal est souvent à l'origine de signes cliniques d'interruption plus ou moins sévères (le médecin décide en accord avec le patient de la pertinence de l'interruption du traitement qui se fera progressivement sur plusieurs semaines).

Il est important de conseiller au patient de garder une activité sociale quotidienne hors de son lieu de domicile si possible. La pratique d'un exercice physique même modéré est toujours bénéfique en cas d'état dépressif : jardinage, marche, marche en groupe, activités domestiques quotidiennes. De plus, il est important de conserver une alimentation équilibrée, de limiter la consommation d'alcool et de maintenir une bonne hygiène de sommeil.

Les conseils seront à adapter pour chaque sujet âgé en fonction de sa situation : entourage familial présent ou isolement social, niveau de dépendance pour les tâches quotidiennes, comorbidités.

B) État anxieux et insomnie primaire

Traitements abordés dans cette partie :
Anxiolytiques :
Benzodiazépines (oxazépam, alprazolam, clotiazépam, bromazépam, clobazam, lorazépam, diazépam, loflazépate d'étyle, prazépam, clorazépate, nordazépam)
Non benzodiazépines (hydroxyzine, etifoxine)
Hypnotiques :
Apparentés aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone)
Benzodiazépines (lormétazepam, loprazolam, estazolam, nitrazépam)
Antihistaminiques anxiolytiques (hydroxyzine, alimémazine, doxylamine)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réalisé un état des lieux de la consommation des benzodiazépines (BZD) en France jusqu'en 2015 (83). D'après cette étude, la France se situe au deuxième rang de la consommation de benzodiazépines au niveau européen.

Le nombre d'utilisateurs de ces molécules reste encore aujourd'hui très élevé en France (surtout dans la population âgée), même si la tendance est plutôt globalement en faveur d'une diminution de la consommation depuis 2000.

L'alprazolam, le zolpidem et le bromazepam sont les molécules les plus prescrites. On observe une diminution de la consommation des benzodiazépines hypnotiques et des benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue, et cela au profit d'anxiolytiques avec une demi-vie plus courte.

Par ailleurs, 65% des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes dont 36% ont 65 ans ou plus. La prévalence d'utilisation de ces molécules augmente avec l'âge et est maximale chez les femmes de 80 ans ou plus (38,3%). L'âge médian des utilisateurs d'hypnotiques est de 60 ans.

En 2015, le bromazepam était une des molécules les plus utilisées chez les plus de 65 ans. En revanche, la prévalence des autres benzodiazépines à demi-vie longue était inférieure à 1% dans cette classe d'âge.

Dans 82% des cas, les traitements anxiolytiques et / ou hypnotiques sont initiés par des médecins généralistes.

Enfin, environ 15% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines entre 2012 et 2015 ont un traitement d'une durée non conforme aux recommandations. Ces molécules sont à l'origine de nombreux effets indésirables et doivent être utilisées avec précautions, notamment dans la population âgée (risque majoré de chute, états confusionnels).

b) Spécificités du sujet âgé

L'anxiété chez le patient âgé est très souvent associée à d'autres maladies (dépression, Alzheimer, Parkinson, maladies cardiovasculaires…) et les symptômes d'anxiété ne sont pas toujours faciles à identifier chez ces patients. Des plaintes somatiques, des effets secondaires médicamenteux ou encore des symptômes physiques peuvent parfois masquer des symptômes de l'anxiété.

Par ailleurs, de façon physiologique avec l'âge, il y a une diminution de l'amplitude de sécrétion de mélatonine, une réduction du temps de sommeil total, ainsi qu'une réduction de l'efficacité du sommeil. Chez la personne âgée, le sommeil est souvent plus fragmenté et entrecoupé par des réveils nocturnes. Les conséquences d'un sommeil peu réparateur sont également plus marquées chez la personne âgée que chez l'adulte plus jeune avec un ralentissement psychomoteur possible dans la journée. L'insomnie est en lien avec les comorbidités du patient âgé et peut, indépendamment de la prise de médicament, augmenter le risque de chute et de troubles cognitifs (84).

Enfin, des changements physiologiques surviennent avec le vieillissement et on observe une diminution de la masse maigre en parallèle d'une augmentation de la masse grasse chez les sujets âgés ; le volume de distribution des substances liposolubles est alors augmenté. Ces substances sont donc stockées puis libérées (allongement de demi-vie et effet prolongé) : c'est le cas pour les benzodiazépines. Le métabolisme des benzodiazépines est hépatique et leur élimination est rénale ce qui nécessite des précautions chez les patients âgés.

Une fréquence plus importante des comorbidités et de la polymédication est connue chez les sujets âgés et ces derniers ont une sensibilité accrue aux effets indésirables des benzodiazépines (85).

c) Objectifs

Il est important que le patient âgé utilise la molécule anxiolytique ou hypnotique la plus adaptée à son état physiopathologique, et cela pendant une durée recommandée pour traiter l'indication. L'objectif est de diminuer l'exposition chronique des sujets âgés aux molécules anxiolytiques et hypnotiques afin de réduire le risque iatrogénique lié à ces molécules.

d) Recommandations et médicaments problématiques

Toutes les benzodiazépines possèdent cinq propriétés qui s'expriment de manière plus ou moins prononcée en fonction de leur affinité pour leurs récepteurs : anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante et myorelaxante.

La prescription d'une benzodiazépine anxiolytique doit respecter des règles de prescription :

- Initiation du traitement à la dose la plus faible adaptée à la situation clinique du patient,
- Suivi et réévaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement,
- Explications des effets indésirables possibles et des modalités d'arrêt du traitement dès son instauration,
- Durée de traitement la plus faible possible et durée maximale de prescription limitée à 12 semaines. « Les benzodiazépines perdent leur intérêt thérapeutique en cas de traitement prolongé qui, dans la plupart des cas devient injustifié, alors qu'en parallèle les effets indésirables persistent », HAS Juin 2018 (85).

Les benzodiazépines utilisées dans l'anxiété sont au nombre de onze et sont indiquées dans le « traitement des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes » (83)(85).

Ces molécules se distinguent entre elles essentiellement par la présence de métabolites actifs et par leur demi-vie *(tableau 18).* La demi-vie d'élimination d'un médicament représente « le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique ; elle objective le temps durant lequel le médicament est dans l'organisme » (83).

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Demi-vie	Métabolite actif cliniquement pertinent
Clotiazépam	**VERATRAN®**	4 h	Non
Oxazépam	**SERESTA®**	8 h	Non
Alprazolam	**XANAX®**	10 – 20 h	Non
Lorazépam	**TEMESTA®**	10 – 20 h	Non
Bromazépam	**LEXOMIL®**	20 h	Non
Clobazam	**URBANYL®**	20 h	Oui
Clorazépate dipotassique	**TRANXENE®**	30 – 150 h	Oui
Nordazépam	**NORDAZ®**	30 – 150 h	Oui
Prazépam	**LYSANXIA®**	30 – 150 h	Oui
Diazépam	**VALIUM®**	32 – 47 h	Oui
Loflazépate d'éthyle	**VICTAN®**	77 h	Non

Tableau 18 : Les benzodiazépines indiquées dans l'anxiété, Bon usage du médicament – HAS, Juin 2018

L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue (> 20 h) est à proscrire chez le sujet âgé pour cause de majoration du risque iatrogénique. La prescription de ces molécules est inappropriée dans cette population, le risque de chutes traumatiques et de fractures de hanche étant d'autant plus important qu'il y a accumulation du médicament lors de prises répétées. Les benzodiazépines à demi-vie courte sont donc à privilégier.

Au niveau du métabolisme, le lorazépam (TEMESTA®) et l'oxazépam (SERESTA®) ne subissent qu'une réaction de phase II hépatique (pas de métabolite actif) ; ces molécules sont à privilégier en cas d'insuffisance hépatique. Le clotiazépam (VERATRAN®) et l'alprazolam

(XANAX®) ne possèdent pas de métabolite actif cliniquement pertinent. Ces quatre molécules sont donc à prescrire en première intention chez le sujet âgé lorsqu'une benzodiazépine anxiolytique est nécessaire (5).

Les anxiolytiques non-benzodiazépines ne sont pas recommandés chez le patient âgé. L'hydroxyzine (ATARAX®) est à proscrire en raison de ses effets anticholinergiques, d'une sédation importante et d'un risque d'allongement de l'espace QT (risque de torsade de pointe).
L'étifoxine (STRESAM®) a pour indication uniquement la prise en charge des manifestations psychosomatiques de l'anxiété.

Certains antidépresseurs ont une indication dans les troubles anxieux généralisés qui évoluent depuis plus de 6 mois, et font partie de la stratégie thérapeutique chez la personne âgée. Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline IRSNA (la venlafaxine) (86)(5).

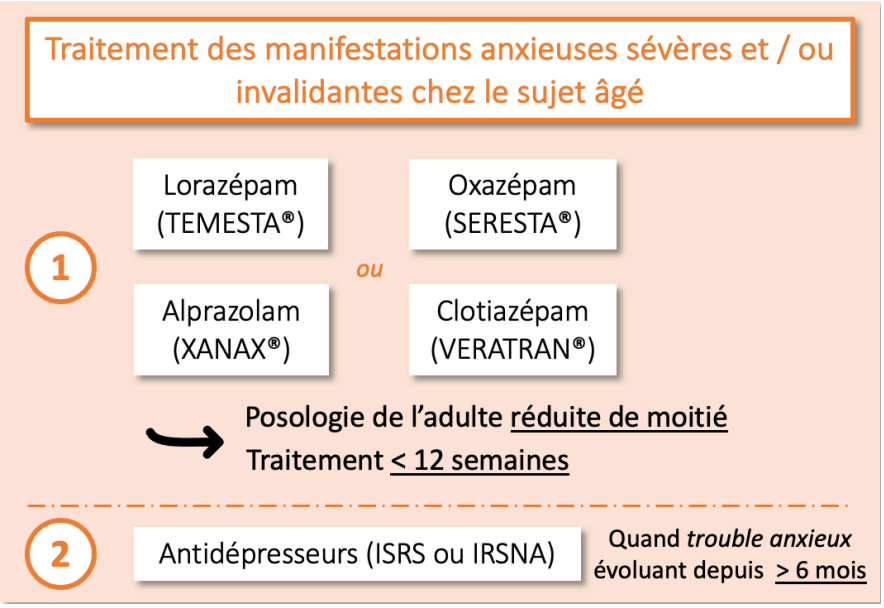


Figure 8 : Stratégie thérapeutique pour les manifestations anxieuses chez la personne âgée

Les benzodiazépines utilisées dans l'insomnie sont au nombre de cinq, auquel s'ajoutent deux molécules dites *apparentées aux benzodiazépines* (le zolpidem et le zopiclone) :

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Demi-vie
Zolpidem	**STILNOX®**	2 h 30
Zopiclone	**IMOVANE®**	5 h
Loprazolam	**HAVLANE®**	8 h
Lormetazépam	**NOCTAMIDE®**	10 h
Estazolam	**NUCTALON®**	17 h
Nitrazépam	**MOGADON®**	30 h

Tableau 19 : Les benzodiazépines utilisées dans les troubles du sommeil, Bon usage du médicament – HAS février 2015

Les benzodiazépines et apparentés sont indiqués dans les troubles sévères du sommeil : prise en charge d'une insomnie occasionnelle (lors d'un voyage par exemple) ou d'une insomnie transitoire (lors de la survenue d'un évènement grave).

L'indication ne concerne pas le traitement de l'insomnie chronique. La durée de traitement varie de quelques jours à 4 semaines en fonction des caractéristiques de l'insomnie du patient (87). La durée de prescription des molécules hypnotiques est limitée à 4 semaines et la prise se fait en une fois au coucher.

Ces molécules permettent de faciliter le sommeil du patient mais en aucun cas de résoudre la cause de l'insomnie. De plus, « le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire : il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves » (88).

Les hypnotiques type zolpidem (STILNOX®) et zopiclone (IMOVANE®) correspondent à la première ligne de traitement de l'insomnie sévère du sujet âgé, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes.

Les hypnotiques type benzodiazépines à demi-vie courte sans métabolite actif cliniquement pertinent sont indiqués en deuxième intention : lormétazépam (NOCTAMIDE®), loprazolam (HAVLANE®)(5).

Les autres benzodiazépines hypnotiques à demi-vie plus longue doivent être évitées chez la personne âgée. De même que les antihistaminiques hypnotiques type hydroxyzine

(ATARAX®), alimémazine (THERALENE®), doxylamine (DONORMYL®), en raison de leurs effets anticholinergiques importants.

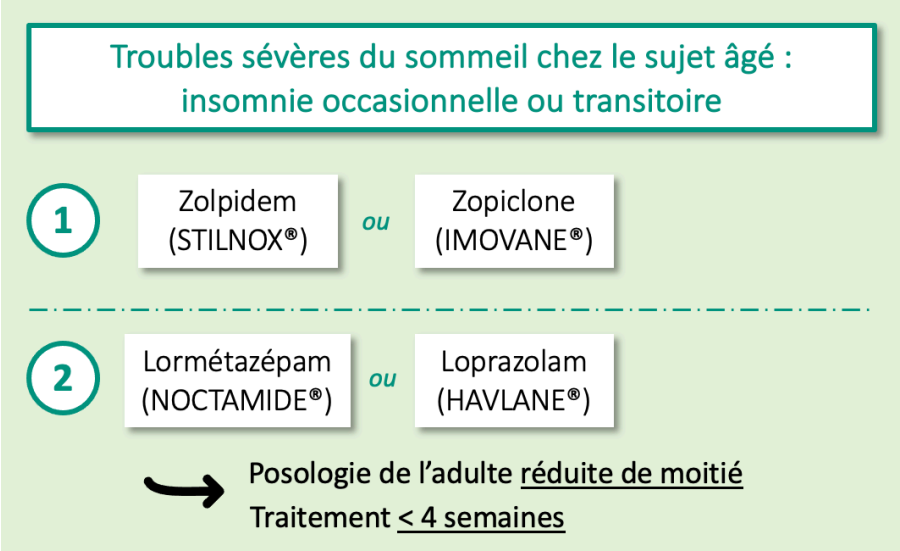


Figure 9 : Stratégie thérapeutique pour les troubles sévères du sommeil chez la personne âgée

Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont responsables de nombreux effets indésirables aux conséquences possiblement graves, notamment chez le sujet âgé plus sensible aux effets secondaires de ces molécules :

- Troubles cognitifs et troubles de la mémoire, confusion, désorientation
- Sédation, baisse de la vigilance, somnolence, vertiges et risque de chutes
- Faiblesse musculaire, asthénie
- Dépression respiratoire
- Réactions paradoxales (irritabilité, agressivité, troubles du comportement, agitation)
- Tolérance pharmacologique
- Dépendance physique et psychique

L'utilisation de benzodiazépines chez la personne âgée est un facteur de risque de chute et de fracture de hanche (augmentation du risque de 50%) qui sont très souvent à l'origine d'un placement en institution du patient et d'un risque élevé de mortalité chez les personnes âgées (89). L'utilisation de ces molécules est à proscrire chez les patients âgés fragiles, avec

des facteurs de risque de chute, des antécédents de chute ou une mobilité réduite par exemple.

La tolérance et la dépendance imposent que l'arrêt du traitement par benzodiazépines se fasse toujours progressivement. Un arrêt brutal provoquerait chez le patient l'apparition d'un syndrome de sevrage avec rebond des symptômes d'anxiété.

L'utilisation d'une benzodiazépine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère ou de syndrome d'apnée du sommeil, de myasthénie et d'insuffisance hépatique sévère.

Un arrêt progressif de la benzodiazépine chez le sujet âgé doit être envisagé et proposé en cas de prescription d'une molécule inappropriée (BZD à demi-vie longue), de co-prescription de deux BZD ou de traitement au long cours (supérieur à 12 semaines pour les BZD anxiolytiques par exemple).

La HAS propose, dans une synthèse des recommandations professionnelles en juin 2015, une stratégie d'arrêt des BZD et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans (87) :

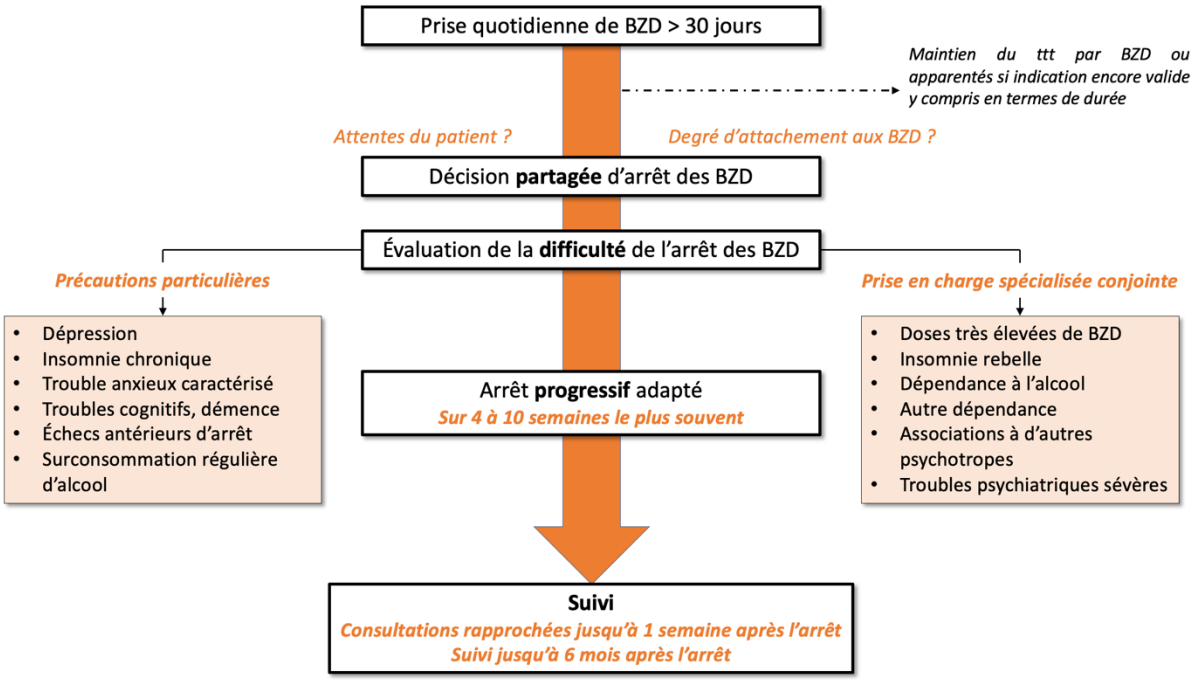


Figure 10 : Arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient de plus de 65 ans, démarche du médecin traitant en ambulatoire – HAS, Recommandations professionnelles, Juin 2015

Le suivi médical est primordial. Les modalités d'arrêt du traitement doivent inclurent le patient et être adaptées à son degré de dépendance.

Le taux de succès des interventions de déprescription des benzodiazépines est très variable, différentes approches méthodologiques existent et le processus est dépendant de chaque patient et donc à adapter au cas par cas. La déprescription d'un traitement est possible si le patient est motivé à arrêter après avoir été sensibilisé à la perte d'efficacité (tolérance) ainsi qu'aux risques d'une utilisation à long terme des benzodiazépines. L'approche doit se faire de façon multidisciplinaire et impliquer le patient. Des études ont montré la réduction des risques associés à l'utilisation chronique des benzodiazépines environ trois semaines après l'arrêt de la molécule ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, de l'équilibre, de l'état cognitif des patients (90).

Les benzodiazépines, mal utilisées, exposent le patient à un risque iatrogénique important qui pourrait être évité ; cependant, « certains patients âgés consomment des hypnotiques depuis longtemps et un arrêt de traitement peut signifier pour eux la remise en cause d'un certain équilibre, voire d'un mode de vie auquel ils sont habitués. Il est donc recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption » (88).

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de toutes les benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques, la posologie recommandée chez le patient âgé de plus 65 ans correspond à la moitié de la posologie recommandée chez l'adulte jeune. Il en est de même en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation d'une benzodiazépine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique.

Pour terminer, la consommation d'alcool est déconseillée avec les benzodiazépines et apparentés à cause d'un risque de majoration de la sédation. Le risque est le même en cas d'association de ces molécules avec un autre dépresseur du système nerveux central (neuroleptique, antidépresseur sédatif, antihypertenseur central, autre anxiolytique / hypnotique).

Enfin, l'association d'une benzodiazépine ou apparenté avec un dépresseur morphinique (analgésique ou antitussif) est à prendre en compte puisqu'en plus de la sédation, le risque de détresse respiratoire est également augmenté pour le patient.

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

Les mesures hygiéno-diététiques seules ne suffisent pas toujours à soulager l'état anxieux et / ou les insomnies du patient, cependant il est primordial de les maintenir en parallèle d'un traitement médicamenteux (84,85,88).

L'important pour le patient anxieux est d'essayer de mettre en place une bonne hygiène de vie afin de trouver un équilibre. Cela passe par l'alimentation, le sommeil et également l'activité physique. Un exercice physique quotidien permet de réduire le stress et l'anxiété, cela peut-être de la marche ou des techniques de relaxation par exemple. Un soutien psychologique peut également être proposé.

Par ailleurs, quelques règles d'hygiène permettent d'améliorer le sommeil du patient. Conseiller au patient âgé de limiter la sieste de l'après-midi à une durée d'une heure maximum et d'éviter les siestes trop tardives (après 15-16h). Privilégier une activité physique matinale, si possible en extérieur afin de profiter d'une exposition à la lumière du jour.
Le soir il est conseillé d'éviter les repas trop copieux et gras. Au moment du coucher, favoriser un environnement calme dans l'obscurité, limiter le bruit et éviter de dormir dans une chambre surchauffée. De façon générale, il est recommandé d'avoir des horaires réguliers de lever et de coucher.

Enfin, rappeler au patient qu'un traitement par benzodiazépines ou apparentés ne doit pas être stoppé de façon brutale.

V. Gastroentérologie

A) Le reflux gastro-œsophagien

Traitements abordés dans cette partie :
Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole)
Antihistaminiques H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine)
Antiacides et alginates

a) Épidémiologie chez la personne âgée

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement prescrits chez les patients âgés. Ils constituent une classe médicamenteuse importante dans la prise en charge des affections gastroduodénales, avec les antiacides et alginates et les antihistaminiques H2.

Une étude observationnelle de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France à partir des données du Système National des Données de Santé a été réalisée (91) : « en 2015, 15,8 millions de patients, soit près d'un quart de la population française (24%), ont utilisé au moins un médicament IPP obtenu sur prescription médicale » et près de la moitié n'avaient pas utilisé d'IPP dans l'année précédente (utilisateurs incidents). Chez les patients de plus de 65 ans, le traitement initial était pour une durée moyenne de 65 jours. De plus, une prolongation de la durée de traitement par IPP au-delà de 6 mois a été observée pour 10% des patients de plus de 65 ans.

Parmi les patients traités par IPP probablement dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), seul un faible pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute, qui est normalement recommandée avant d'instaurer un IPP chez une personne âgée pour un RGO.

Enfin, pour toutes les indications, il a été observé que les proportions d'utilisation des IPP au long cours ainsi que les durées moyennes du traitement initial chez les patients de plus de 65 ans étaient supérieures à celles des adultes de moins de 65 ans.

b) Spécificités du sujet âgé

Il semble que l'utilisation des IPP ne corresponde pas toujours aux recommandations et cela peut être problématique au long cours, notamment chez le patient âgé, avec un risque de survenue d'effets indésirables graves chez un patient déjà fragilisé et très souvent polypathologique et polymédiqué.

c) Objectifs

L'objectif est de repérer les prescriptions inappropriées d'IPP au long cours afin d'éviter un risque iatrogène pour le patient : maintien ou reconduction d'un traitement par IPP chez une personne âgée sans véritable indication justifiée (« non-indication » ou indication documentée chez le patient il y a plusieurs années). Les doses et durées de traitement doivent également être en accord avec l'indication.

d) Recommandations et médicaments problématiques

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des molécules qui diminuent la sécrétion acide au niveau de l'estomac. Cinq molécules sont actuellement disponibles, toutes avec une efficacité et un profil de tolérance équivalents (92) : l'oméprazole (MOPRAL®), l'ésoméprazole (INEXIUM®), le pantoprazole (EUPANTOL®, INIPOMP®), le rabéprazole (PARIET®) et le lansoprazole (LANZOR®, OGAST®). Une seule prise quotidienne est suffisante puisque ces molécules ont une durée d'action de plus de 24H.

Les IPP ont trois indications principales dans le cadre de l'AMM (92) :

- RGO et œsophagite par reflux : traitement symptomatique du RGO sans œsophagite, traitement de l'œsophagite par RGO ou traitement d'entretien et prévention des récidives d'œsophagite par RGO
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS
- Ulcère gastrique et duodénal

L'utilisation d'un IPP dans le cadre de la prévention de lésions gastroduodénales (GD) dues aux AINS est justifiée uniquement dans les cas suivants (92) :

- Traitement par AINS chez un patient de 65 ans ou plus
- Traitement par AINS chez un patient avec des antécédents d'ulcère gastroduodénal

- Traitement par AINS chez un patient déjà traité par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.

Les IPP sont également indiqués dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* et dans le syndrome de Zollinger-Ellison mais cela n'est pas traité ici.

Par ailleurs, la réalisation d'une endoscopie digestive haute est recommandée chez le sujet âgé avant l'instauration d'un traitement par IPP dans la prise en charge d'un RGO (91).

Pour les prescriptions d'IPP, les posologies recommandées par la HAS pour chaque molécule en fonction de l'indication *RGO et œsophagite par reflux* sont regroupées dans le tableau ci-dessous (93)(92)(94) :

DCI et dosages commercialisés / Indications	**Lansoprazole** (15, 30 mg)	**Oméprazole** (10, 20 mg)	**Esoméprazole** (20, 40 mg)	**Pantoprazole** (20, 40 mg)	**Rabéprazole** (10, 20 mg)
Traitement symptomatique du RGO	15-30 mg/j 4 à 6 semaines	10-20 mg/j 4 à 6 semaines	20 mg/j 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes	10 mg/j 4 semaines puis à la demande
Œsophagite par RGO	30 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 à 8 semaines *(si œsophagite sévère résistante : 40 mg/j 4 sem)*	40 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 à 8 semaines (40 mg/j si absence de réponse à un autre ttt)	20 mg/j 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	15-30 mg/j	10-20 / 40 mg/j	20 mg/j	20 mg/j (40 mg/j en cas de récidive)	10-20 mg/j

Tableau 20 : Posologies des IPP recommandées en fonction de l'indication, Recommandations HAS 2009 et mise à jour 2020

Les IPP sont des molécules efficaces et bien tolérées par la grande majorité des patients lors de l'initiation du traitement (nausées, vomissements, diarrhées et céphalées restent rares). Cependant dans une étude récente, « Thorel et al. retrouvaient que plus d'un tiers des patients hospitalisés recevant un IPP le prenaient depuis plus d'an et 20 % depuis plus de 2 ans (93) ». L'utilisation prolongée de ces molécules expose le patient a des effets indésirables graves à long terme (95).

Parmi ces effets indésirables on retrouve le risque de fracture, les infections pulmonaires et gastroduodénales, la néphrite tubulo-interstitielle (rare), les cancers

castriques (*études contradictoires* (95)), la carence en vitamine B12, l'hypomagnésémie, ou encore le risque de démence chez les personnes âgées (96) (97).

Le risque de fracture semble être expliqué par une malabsorption du calcium secondaire à l'augmentation du pH gastro-intestinal suite à l'utilisation prolongée d'un IPP. Ce risque serait d'autant plus important si le patient prend déjà un traitement pouvant être à l'origine d'un risque de fracture (corticoïdes, biphosphonates…) (95).

La modification de l'acidité gastrique peut favoriser la colonisation de la partie supérieure du tractus digestif par des bactéries et entrainer des infections (pneumopathies, infections à *Clostridium difficile*) (95).

Un autre problème de l'utilisation d'un IPP au long cours est l'installation d'une pharmacodépendance ; un effet rebond sur l'acidité gastrique peut apparaitre après arrêt de l'IPP après plusieurs semaines de traitement et durer jusqu'à plusieurs semaines (95)(98). Il est donc recommandé de faire une décroissance progressive des doses d'IPP quand le patient a été traité plusieurs semaines.

Au niveau des interactions médicamenteuses, les IPP peuvent interagir avec d'autres molécules par différents mécanismes (95)(97). Ils sont tous, à l'exception du rabéprazole, des inhibiteurs plus ou moins puissants des CYP450 et CYP2C19 ; il existe donc un risque d'interaction avec les substrats majeurs de ces isoformes.

Les molécules dont l'activité est impactée par l'association avec un IPP sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Médicaments concernés	Type d'interaction et impact
Antifongiques azolés Immunosuppresseurs **Antirétroviraux**	↓ absorption du médicament suite à l'↑ du pH gastrique **CI avec nelfinavir et atazanavir**
Saquinavir	↑ absorption du médicament suite à l'↑ du pH gastrique
Digoxine	↑ de la biodisponibilité du médicament ➥ surveillance clinique, ECG, digoxémie
Clopidogrel (↓ C_{plasm}) AVK, phénytoine, diazépam (↑ C_{plasm})	Altération du métabolisme hépatique du médicament (inhibition du CYP2C19)
Méthotrexate	↓ de l'élimination du médicament → risque de toxicité ➥ surveillance NFS
Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)	↓ absorption du médicament → ↓ efficacité de l'anticancéreux ➥ vérifier les RCP pour savoir si prise de l'IPP possible et à quelle distance du médicament

Tableau 21 : IPP et interactions médicamenteuses

La prise simultanée d'un IPP avec un anticancéreux de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) entraine une diminution de l'absorption de l'ITK et donc une diminution de l'efficacité de l'anticancéreux.
Enfin, les IPP ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le nelfinavir et l'atazanavir, cela constitue une contre-indication.

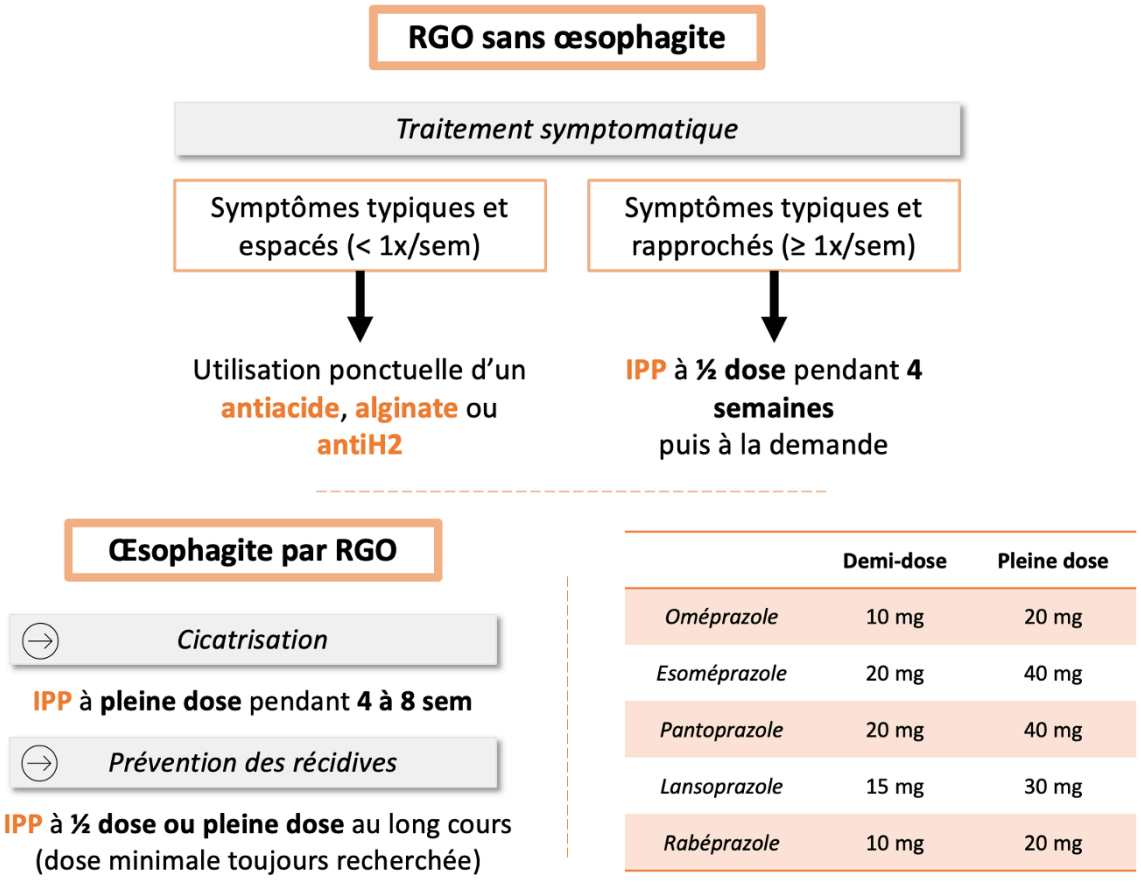
Les IPP sont des molécules puissantes et bien tolérées, de ce fait elles constituent un moyen thérapeutique adapté et nécessaire dans de nombreux cas. L'important est que les prises d'IPP respectent la durée et les doses en fonction des indications. Chez les personnes âgées, il faut éviter de conserver ou renouveler un traitement IPP « prescrit sans preuve endoscopique, prescrit pour un ulcère gastroduodénal documenté il y a plusieurs années » (5), c'est pourquoi il est important de rechercher l'indication de la présence de l'IPP. Dans le cas où la prise de l'IPP chez la personne âgée est détectée comme étant inappropriée, la « déprescription » de l'IPP peut être proposée au médecin et au patient. La déprescription d'un IPP consiste en une décroissance progressive des doses du médicament sur plusieurs semaines et en l'instauration de règles hygiéno-diététiques afin de limiter au maximum un possible rebond d'acidité (99)(93).

Si des symptômes occasionnels apparaissent après l'arrêt d'un IPP, d'autres antiacides existent et peuvent permettre de soulager ponctuellement les symptômes.

Les antiacides sont des sels qui neutralisent l'acidité de l'estomac : carbonate de magnésium lourd (RENNIE), hydroxyde de magnésium + hydroxyde d'aluminium (MAALOX, XOLAAM), oxyde d'aluminium hydraté (ROCGEL), phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL), MOXYDAR. Le GAVISCON est une association d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium, c'est un gel visqueux qui protège la paroi de l'œsophage contre les acides.
Ces médicaments peuvent être utilisés de façon ponctuelle pour soulager les symptômes de RGO mais leur prise doit être espacée de deux heures minimum de la prise d'autres traitements, cela est primordial et parfois délicat chez la personne âgée qui a souvent plusieurs traitements à prendre au cours de la journée. En effet ces médicaments, de par leurs mécanismes d'action, diminuent l'absorption et donc l'efficacité des autres traitements pris de façon trop rapprochée.

La classe des antihistaminiques H2 regroupe la cimétidine, la famotidine, la ranitidine et la nizatidine ; l'effet anti sécrétoire de ces molécule est rapide, bref et d'intensité modérée, de plus, cet effet diminue lors de traitements continus (tolérance pharmacodynamique) (100).

Les IPP sont prescrits en première intention dans les indications détaillées en début de partie. La prescription des antiacides, alginates ou antihistaminiques H2 peut se faire dans le cas du traitement symptomatique d'un RGO sans œsophagite si les symptômes sont typiques et espacés (c'est-à-dire moins d'une fois par semaine) (100). C'est alors un traitement de courte durée. La stratégie thérapeutique est illustrée ci-dessous :



	Demi-dose	Pleine dose
Oméprazole	10 mg	20 mg
Esoméprazole	20 mg	40 mg
Pantoprazole	20 mg	40 mg
Lansoprazole	15 mg	30 mg
Rabéprazole	10 mg	20 mg

Figure 11 : Stratégie thérapeutique pour le reflux gastroœsophagien, ANSM 2007

Pour terminer, les traitements des affections œsogastroduodénales ne nécessitent pas d'adaptation de posologie particulière chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique (101–106). Seuls points à noter :

- La dose maximale chez l'insuffisant hépatique sévère est de 20 mg pour l'esoméprazole et le pantoprazole
- Précautions d'utilisation des antiH2 chez l'insuffisant rénal chronique (se reporter aux résumés des caractéristiques du produits RCP des molécules).

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

Les symptômes du reflux gastroœsophagien et l'acidité gastrique peuvent être améliorés grâce des mesures hygiéno-diététiques, en parallèle d'un traitement médicamenteux (107)(97).

Tout d'abord, il faut fortement limiter la consommation d'aliments acides (tomates, agrumes, épices, moutarde, poivre, vinaigre) et de boissons acides ou gazeuses (jus de tomates, jus d'agrumes, café, sodas). Les aliments trop sucrés (miel, bonbons) ainsi que les repas trop copieux et gras (surtout le soir) doivent être évités, tout comme l'alcool et le tabac. La consommation de fibres est à favoriser notamment avec des fruits et légumes verts en quantité.

L'important et de manger dans le calme, en position assise et en prenant le temps de bien mastiquer les aliments. Après le repas, ne pas s'allonger dans les 30 minutes mais plutôt privilégier une marche pour aider à la digestion, sans que l'activité physique ne soit trop intense.

La position allongée favorise les remontées acides, il est donc pertinent de conseiller au patient de respecter un délai de plusieurs heures si possible entre la fin du repas du soir et le coucher. La surélévation de la tête de lit peut également aider à réduire les remontées acides.

Le port de vêtements amples, non serrés au niveau de la taille est à adopter afin d'éviter une pression au niveau abdominal.

Par ailleurs, le surpoids est très souvent associé à un RGO ; il peut être intéressant de conseiller une régulation du poids voire une perte de poids au patient si cela est nécessaire, en lui fournissant les conseils diététiques associés.

La prise de l'IPP se fait en une fois par jour, de préférence le matin avant le repas, toujours environ à la même heure avec un peu d'eau plate.

La prise des antiacides / alginates se fait à au moins deux heures de distance des autres traitements, plutôt à la fin des principaux repas.

B) La constipation

<u>*Traitements abordés dans cette partie*</u> :
Laxatifs osmotiques (FORLAX®, MOVICOL®, TRANSIPEG®, DUPHALAC®, IMPORTAL®, SORBITOL DELALANDE®)
Laxatifs de lest (psyllium, sterculia, ispaghul)
Laxatifs stimulants (bisacodyl, séné)
Laxatifs lubrifiants (huile de paraffine)
Laxatifs de contact (EDUCTYL® suppo, suppositoires à la glycérine)
Lavements évacuateurs (MICROLAX®, NORMACOL® lavement)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

Il n'existe pas de définition précise et consensuelle de la constipation ; il s'agit d'un ensemble de symptômes liés à une insuffisance et/ou à une difficulté d'exonération fécale (moins de trois selles par semaine).

« La prévalence moyenne de la constipation est de 16% chez les adultes et de 33,5% chez les personnes âgées de 60 à 101 ans » dans le monde (108). On observe une augmentation de la prévalence de la constipation avec l'âge (prévalence maximale après 70 ans) ainsi que chez les femmes et les patients institutionnalisés.

b) Spécificités du sujet âgé

La constipation est un problème très fréquent chez le sujet âgé. Des altérations fonctionnelles et structurelles de l'appareil digestif, notamment au niveau colorectal, apparaissent avec le vieillissement et peuvent avoir un retentissement sur les fonctions motrices gastro-intestinales du patient et causer des troubles de l'exonération (109).

Des facteurs de risque de constipation sont également retrouvés chez le sujet âgé : « syndromes gériatriques tels que des troubles cognitifs, des troubles de la mobilité, une polymédication, certaines pathologies (état dépressif ou anxieux, maladies neurologiques, diabète, hypothyroïdie, …), ou encore un alitement prolongé » (109).

Certaines classes de médicaments sont bien connues pour être fréquemment à l'origine d'une constipation chez le patient en cas de prise plus ou moins chronique, c'est notamment le cas pour les familles de molécules ci-dessous (109–111) :

Antalgiques opioïdes : codéine, tramadol, opium, opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl)
Médicaments anticholinergiques : antihistaminiques, médicaments de l'incontinence urinaire, antidépresseurs imipraminiques, antipsychotiques anticholinergiques
Antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, diurétiques)
Supplémentations en calcium et en fer
Certains antiépileptiques, antidépresseurs, antiparkinsoniens
Antispasmodiques
Sétrons

Tableau 22 : Familles de molécules pouvant entrainer une constipation

Le risque de constipation de certains traitements doit être évalué en tenant compte en parallèle de la gravité de la maladie du patient (c'est le cas pour les antiparkinsoniens et la maladie de parkinson par exemple).

c) Objectifs

L'objectif principal de la prise en charge de la constipation est de soulager l'inconfort du patient en normalisant son transit (≥ 3 selles par semaine). Pour cela, il est nécessaire d'identifier le type de constipation (de transit, terminale) ainsi que les possibles causes à cette constipation. Il est primordial de corriger les paramètres aggravant une constipation (repérer par exemple une iatrogénie médicamenteuse).

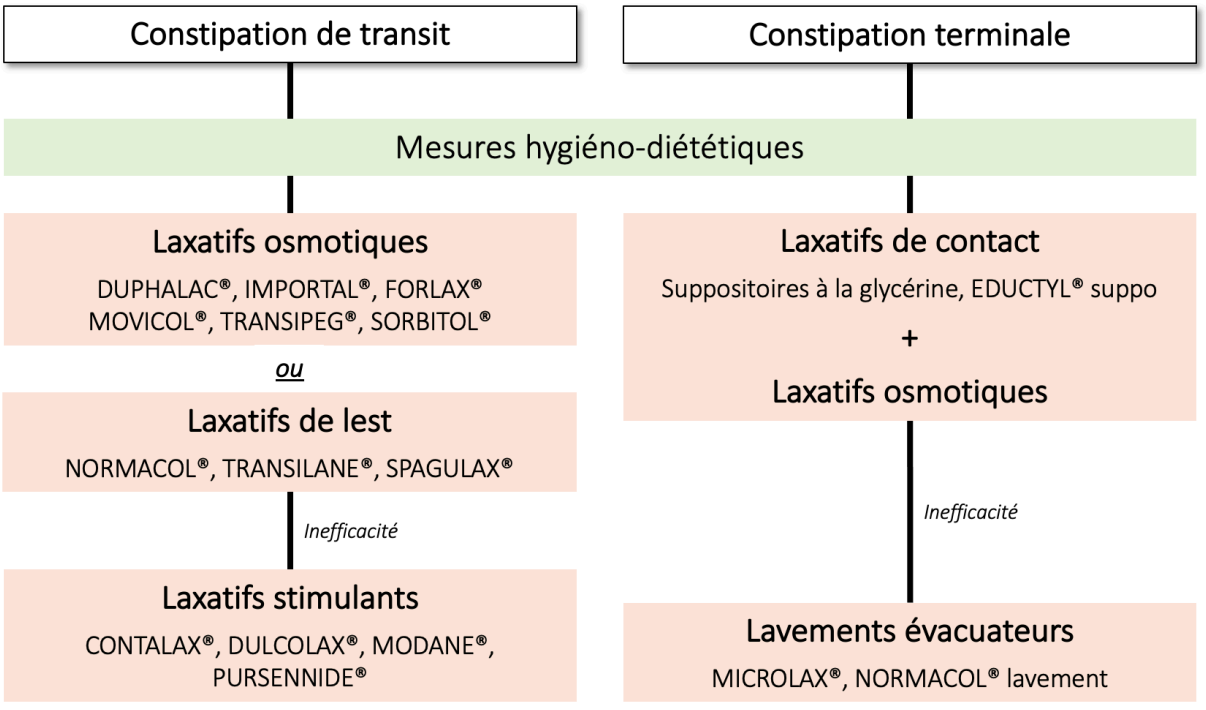
d) Recommandations et médicaments problématiques

La prise en charge diffère en fonction du type de constipation : constipation terminale (trouble de l'exonération nécessitant des efforts de poussées) ou constipation de transit (allongement du transit colique). Le patient peut également avoir une constipation dite mixte (association des deux phénomènes).

Il est indispensable dans tous les cas de favoriser l'application des mesures hygiéno-diététiques. Lorsque celles-ci ne sont pas suffisantes pour enrayer le problème de constipation, un traitement doit être ajouté (5,108).

Pour une constipation de transit, les laxatifs osmotiques et laxatifs de lest sont recommandés en première intention chez le sujet âgé en raison de leur bonne tolérance. En cas d'échec de ces deux classes, un laxatif stimulant peut être utilisé de façon ponctuelle (risque d'hypokaliémie, risque d'accoutumance et de dépendance à long terme).

Pour une constipation terminale, les laxatifs de contact (suppositoires) sont recommandés en première intention et un laxatif osmotique peut être associé par voie orale. En cas d'inefficacité, un lavement évacuateur est conseillé ; l'usage d'un lavement ne doit pas être fréquent chez le sujet âgé car il y a un risque de perforation colique, d'irritation rectale et de perte du reflexe normal d'exonération lorsque l'utilisation est répétée.



*Liste des traitements non exhaustive

Figure 12 : Stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la constipation chez le sujet âgé

Les laxatifs lubrifiants huileux (huile de paraffine) sont à éviter chez le sujet âgé en raison du risque de fausse route et d'aggravation d'une incontinence annale (5). De plus, leur

utilisation prolongée peut être à l'origine d'une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

Quelques interactions médicamenteuses existent avec les laxatifs. Il existe une contre-indication à l'utilisation concomitante de KAYEXALATE® et de SORBITOL DELALANDE® : risque de nécrose intestinale. L'association d'un laxatif stimulant à un médicament torsadogène, hypokaliémiant ou bradycardisant est à éviter : association déconseillée en raison du risque majoré de trouble du rythme et de torsades de pointe.

D'après les RCP des différentes molécules, les laxatifs ne nécessitent pas d'adaptation à la fonction rénale ou à la fonction hépatique du patient. Seul le NORMACOL® lavement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (112).

e) Conseils et mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

Des conseils et mesures hygiéno-diététiques doivent être associées au traitement médicamenteux afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Les conseils de prise et caractéristiques des différents laxatifs peuvent être rappelés au patient afin d'améliorer leur utilisation et leur efficacité. Une hydratation importante et suffisante est primordiale lors de la prise de laxatifs osmotiques ou de lest.

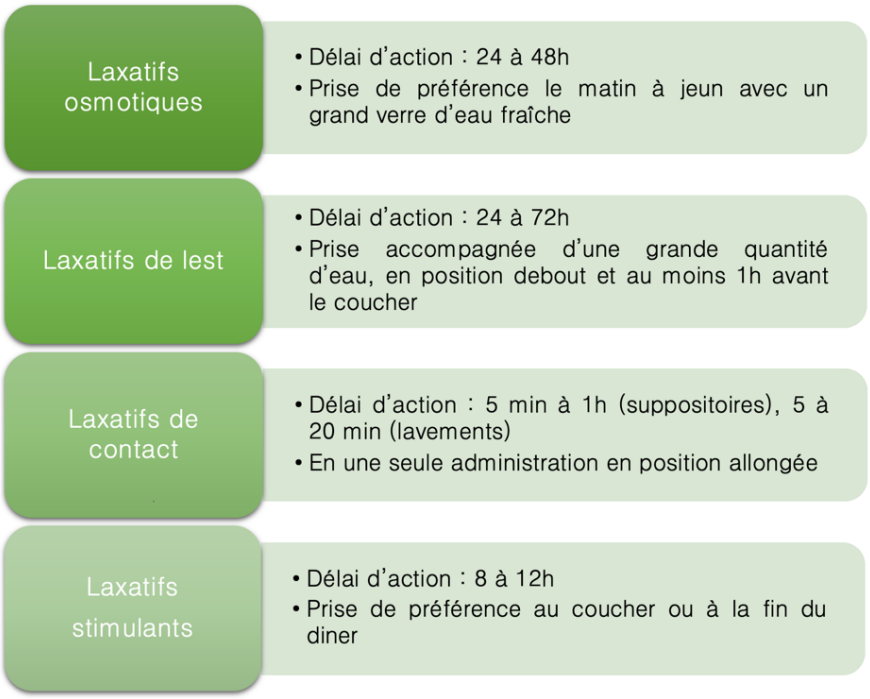


Figure 13 : Conseils de prise des laxatifs

Il peut être également nécessaire d'envisager l'arrêt d'un médicament considéré comme en partie responsable de la constipation du patient (évaluation du rapport bénéfice-risque après avis médical). Dans certains cas, la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et la prise d'un laxatif à horaires réguliers est nécessaire quand le médicament responsable de constipation est indispensable dans la prise en charge du patient (108).

Conseiller une augmentation progressive de la consommation de fibres dans l'alimentation grâce à certains aliments : légumes verts crus, fruits ou légumes secs (figues sèches, amandes, lentilles, pois chiches), pain complet (113).
En parallèle, certains aliments doivent être évités comme le riz blanc, le chocolat, la banane ou les carottes cuites car ils ont tendance à plutôt constiper.

Une bonne hydratation est également primordiale : 1,5 à 2L par jour (eau, infusions, potages…). Les eaux riches en magnésium peuvent être recommandées pour leur effet favorable sur la constipation (Hépar par exemple).

Enfin, une activité physique régulière peut aider à améliorer le transit.

VI. Douleur

A) Les médicaments de la douleur

Traitements abordés dans cette partie :
Antalgiques de palier I (paracétamol)
Antalgiques de palier II (opium, codéine, tramadol)
Antalgiques de palier III (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl)
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine, venlafaxine)
Antiépileptiques (prégabaline, gabapentine)

a) Épidémiologie chez la personne âgée

L'International Association for the Study of Pain définie la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion ».

La prise en charge de la douleur constitue un enjeu de santé publique en France ; un rapport de l'ANSM de février 2019 dresse un état des lieux de la consommation des

antalgiques, notamment opioïdes, et leurs usages problématiques (114). Les antalgiques les plus consommés en France en 2017 sont les antalgiques non opioïdes à 78%, soit le paracétamol, l'aspirine et les AINS (20% pour les antalgiques opioïdes faibles et 2% pour les opioïdes forts).

Parmi les antalgiques opioïdes, le tramadol est le plus consommé ; il est la substance la plus impliquée dans les intoxications aux antalgiques opioïdes en 2016.

Par ailleurs, « le nouvel utilisateur d'opioïdes forts est plus âgé (âge médian de 63 ans) que celui d'opioïdes faibles (48 ans), et 30,9 % des nouveaux utilisateurs d'opioïdes forts ont 75 ans et plus » en 2015.

b) Spécificités du sujet âgé

La personne âgée est fragile et vulnérable à la douleur du fait du vieillissement physiologique et des différentes pathologies dont elle peut être atteinte : « plus l'âge augmente, plus la prévalence de la douleur augmente » (115). Environ 60% des sujets âgé présente des douleurs chroniques. Les douleurs mixtes (douleurs associant les mécanismes nociceptif et neuropathique) sont très fréquentes dans cette population, les causes sont diverses et les mécanismes souvent intriqués.

Généralement, les personnes âgées communiquent peu à propos de leurs douleurs car elles considèrent cela comme « normal » et associé à leur grand âge, or une douleur chronique non prise en charge peut avoir de nombreuses conséquences en cascade sur l'état physique et psychologique du patient : limitation des activités et de la vie sociale, repli sur soi et installation d'un état dépressif, troubles du sommeil et perte d'appétit, accélération de la perte d'autonomie…

Enfin, le sujet âgé présente des caractéristiques (insuffisance rénale, polypathologie, polymédication) qui nécessitent une adaptation individuelle de la stratégie thérapeutique afin de réduire au maximum les risques d'iatrogénie.

c) Objectifs

L'évaluation de la douleur du patient avec l'identification du mécanisme, et si possible des causes, permet d'optimiser sa prise en charge. L'auto-évaluation est toujours à privilégier car elle implique le patient de façon active (échelle verbale simple, échelle numérique). L'auto-

évaluation ne peut être réalisée chez le sujet âgé non-communicant ou avec des troubles cognitifs, dans ce cas une hétéro-évaluation sera effectuée (échelles ALGOPLUS ou DOLOPLUS). L'échelle DN4 permet de repérer les douleurs de type neuropathique (115).

L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie du patient en diminuant sa souffrance physique (ainsi que la souffrance émotionnelle associée) et en évitant les conséquences négatives des douleurs chroniques (5).

Le but est également d'optimiser le suivi du patient au long cours afin de repérer d'éventuels effets indésirables associés au traitement, de vérifier l'observance et l'amélioration de la douleur (évaluation de l'efficacité du traitement avec les échelles de la douleurs).

d) Recommandations et médicaments problématiques

La stratégie thérapeutique recommandée dépend du type de douleur dont le patient est atteint. En effet, les traitements médicamenteux utilisés en première intention seront différents en fonction de si la douleur observée est de type nociceptive, neuropathique ou mixte (115) (116).

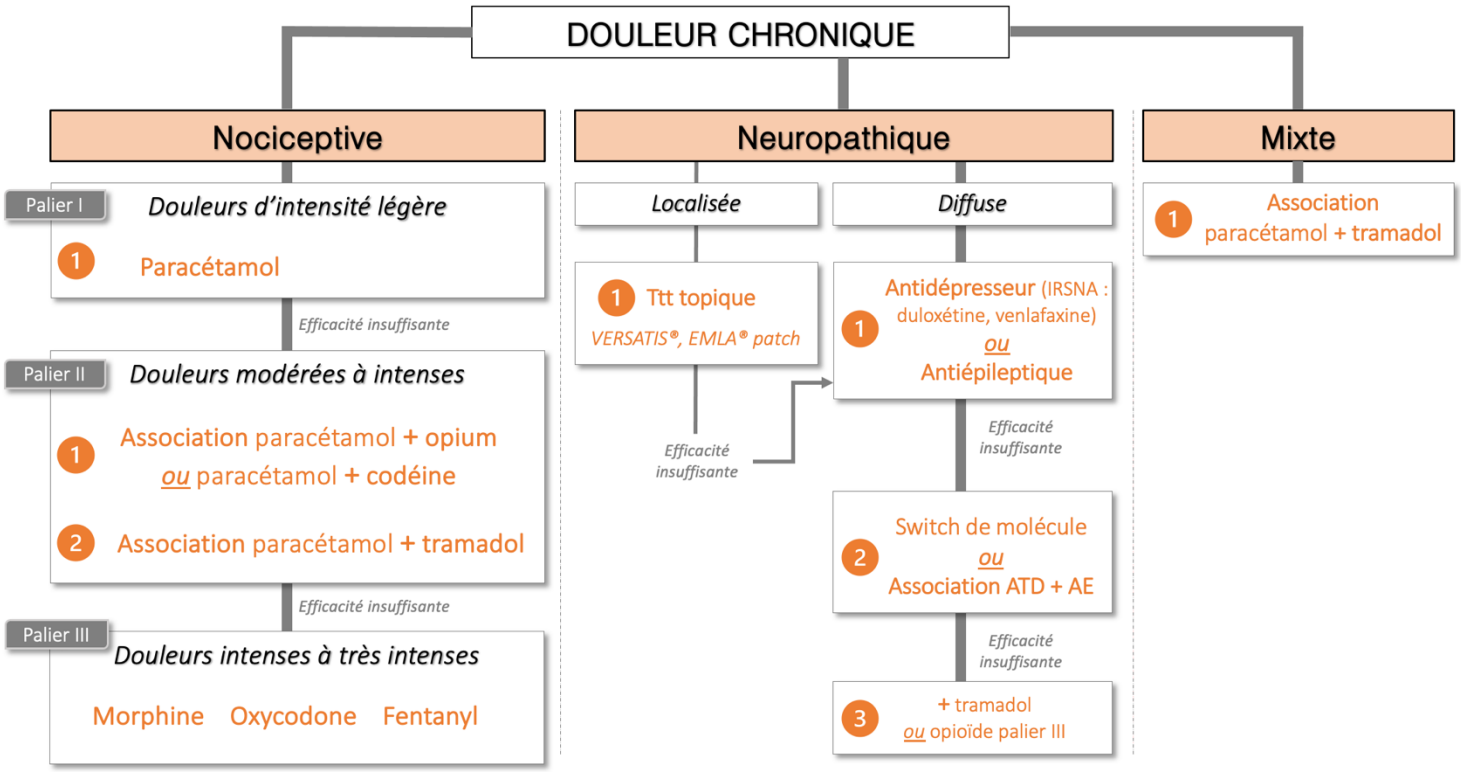


Figure 14 : Stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la douleur chronique chez le sujet âgé

La prise en charge médicamenteuse d'une douleur par excès de nociception (escarre, plaie ou brûlure, arthrose, douleurs cancéreuses par exemple) est composée des trois paliers thérapeutiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Pour des douleurs évaluées « d'intensité légère à modérée » le palier I est utilisé et le paracétamol est toujours à privilégier. Cette molécule ne présente pas d'effet indésirable lorsqu'elle est utilisée selon les recommandations ; il est recommandé de ne pas excéder 3 grammes par jour de paracétamol chez la personne âgée de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans, et de toujours commencer par la posologie la plus faible efficace (500 mg/prise). L'utilisation du paracétamol se fait avec précautions chez les patients de petit poids (< 50 kg), en cas d'insuffisance rénale, d'alcoolisme chronique, ou encore de déshydratation, et les doses et intervalles de prises doivent être adaptés au patient. Un intervalle de 6 heures minimum entre les prises doit être respecté chez le patient âgé et cet intervalle doit être augmenté à 8 heures en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'utilisation du paracétamol est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

Il est important de mettre en garde le patient par rapport aux associations médicamenteuses contenant du paracétamol disponibles sur ordonnance ou en automédication afin de ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

De plus, les comprimés de paracétamol sous forme effervescente sont à éviter et à déconseiller chez le patient âgé hypertendu, insuffisant cardiaque ou insuffisant rénal du fait d'un apport conséquent en sodium.

L'aspirine et les AINS font partis du palier I des antalgiques et sont très efficaces notamment lorsque la douleur a une composante inflammatoire, cependant ils doivent être utilisés uniquement en cure courte chez le sujet âgé, dans le cas des affections rhumatismales par exemple. En effet, ces molécules sont à l'origine de risques majorés chez le sujet âgé : risques gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies) et risque d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Le nefopam (ACUPAN®) n'est pas indiqué pour le traitement des affections douloureuses chroniques mais uniquement comme traitement symptomatique des douleurs aigues principalement douleurs post-opératoires. Cette molécule est à éviter chez le patient âgé en raison de ses effets indésirables anticholinergiques.

Pour des douleurs évaluées « d'intensité modérée à intense » ou lorsque l'efficacité est insuffisante avec le paracétamol, le palier II est utilisé. Les associations de molécules sont à privilégier puisqu'elles permettent de réduire la dose de l'antalgique le plus puissant qui est souvent responsable d'effets indésirables. En première intention, après échec du paracétamol seul, sont recommandées les associations de paracétamol + codéine (CODOLIPRANE®, DAFALGAN CODEINE®) ou paracétamol + opium (LAMALINE®, IZALGI®).
La codéine et l'opium sont responsables d'effets indésirables similaires tels que les nausées / vomissements, une somnolence, des vertiges et une constipation. La constipation liée à ces molécules est fréquente et doit être systématique prévenue chez le sujet âgé par un laxatif osmotique et des règles hygiéno-diététiques. D'après les Résumés des Caractéristiques du Produit, chez le sujet âgé « la posologie initiale de ces molécules doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins ».

En deuxième intention l'association de paracétamol + tramadol (IXPRIM®) peut être utilisée mais n'est pas à privilégier chez les personnes âgées. En effet, l'élimination du tramadol est retardée (augmentation de la demi-vie) chez le sujet âgé de plus 75 ans et chez l'insuffisant rénal. Il est recommandé d'espacer l'intervalle entre deux prises de 9h minimum. Le tramadol expose le patient âgé à un risque de confusions ainsi qu'à d'autres effets indésirables : somnolence, nausées / vomissements, vertiges, constipation (5,117).

En cas d'efficacité insuffisante des molécules du palier II ou de douleurs intenses et/ou rebelles au traitement, le recours aux antalgiques opioïdes forts (palier III) est possible pour le patient âgé : morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl. L'utilisation concomitante de formes à libération prolongée pour prendre en charge la douleur chronique et de formes à libération immédiate pour les exacerbations de la douleur permet de soulager au mieux le patient. La voie orale est la voie d'administration à privilégier et une titration est toujours nécessaire. La dose initiale de ces molécules correspond à la dose la plus faible et les posologies sont ensuite ajustées pour chaque patient selon son état clinique.

Il a été observé que l'oxycodone « provoque beaucoup moins d'effets secondaires que la morphine, de type confusion ou dysphorie chez le sujet âgé, et semble avoir un meilleur profil de tolérance en cas d'insuffisance rénale » (5,118).

Le fentanyl en patch transdermique constitue une forme galénique intéressante chez les patients âgés avec un trouble de la déglutition ou une difficulté d'observance, cependant il est recommandé uniquement en deuxième intention après détermination de la posologie optimale d'opioïde pour le patient avec des doses de morphine à libération immédiate. La durée d'action du fentanyl peut varier de façon importante selon les patients (5,115).

D'après la Société Française d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (janvier 2016), il est recommandé de ne pas poursuivre un traitement par opioïde fort plus de 3 mois si il n'y a pas de soulagement de la douleur ou d'amélioration de la fonction ou de la qualité de vie observé (114).

Les antalgiques opioïdes du palier III sont à l'origine d'effets indésirables communs :

- La constipation : effet indésirable fréquent notamment chez le sujet âgé, elle doit être systématiquement prévenue par un laxatif osmotique ainsi que par l'application de règles hygiéno-diététiques (hydratation suffisante, consommation de fibres, activité physique quand cela est possible)
- Nausées, surtout à l'initiation du traitement
- Somnolence et troubles psychiques (hallucinations, euphorie…)
- Rétention urinaire (fréquente en début de traitement chez le sujet âgé, il est nécessaire de surveiller la diurèse)

Ces effets indésirables doivent être expliqués au patient afin qu'il puisse surveiller leur éventuelle apparition ; il est indispensable de surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement par opioïdes dans le temps afin de repérer un éventuel surdosage (signes de surdosage : sédation, hypotension, dépression respiratoire). De plus, un traitement par morphine ne doit jamais être arrêté de façon brutale, le risque étant l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale pour tous les opioïdes de palier III.

La prise en charge médicamenteuse d'une douleur neuropathique est fonction du type de douleur localisée ou diffuse (119)(120).

Lorsque la douleur neuropathique périphérique du patient est limitée à une zone, un traitement topique est recommandé en première intention, et cela sous la forme de gel, patch, compresse ou emplâtre à base de lidocaïne par exemple (VERSATIS®, EMLA® patch). Si

le soulagement du patient est insuffisant avec le traitement local, une monothérapie par voie orale peut être ajoutée après réévaluation.

Lorsque la douleur neuropathique est étendue, la première ligne de traitement correspond à une monothérapie avec un antidépresseur ou un antiépileptique. Le choix de la molécule se fait en fonction du patient (comorbidités et polymédication) et des caractéristiques de la douleur ressentie par ce dernier. En cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante observées lors de la réévaluation du traitement, il est possible, soit de changer de molécule ou de classe de molécule, soit de faire une bithérapie (antidépresseur + antiépileptique). En troisième intention et dans certains cas seulement, le tramadol ou un antalgique opiacé de palier III peuvent être ajoutés à la thérapeutique. De façon générale, « les douleurs neuropathiques sont peu ou pas sensibles aux traitements antalgiques usuels des paliers I, II et III de l'OMS » (119). Enfin, des traitements non médicamenteux peuvent également être associés comme la neurostimulation transcutanée électrique.

Les antidépresseurs à privilégier sont ceux de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : duloxétine (CYMBALTA®) en première intention, venlafaxine (EFFEXOR®). La duloxétine est indiquée dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique de l'adulte. La venlafaxine est utilisée hors AMM pour les douleurs neuropathiques. Les effets indésirables possibles de ces molécules sont des troubles digestifs, une diminution de l'appétit, des vertiges, une sècheresse buccale, un risque d'hyponatrémie, un risque d'hypertension artérielle. La venlafaxine peut être à l'origine d'un allongement de l'espace QT.

Les antidépresseurs tricycliques ont également pour indication le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte (amitriptyline LAROXYL®, clomipramine ANAFRANIL®), cependant ils sont à proscrire chez le sujet âgé en raison de leurs effets indésirables graves cardiovasculaires et de type anticholinergique.

Les antiépileptiques comme la prégabaline (LYRICA®) ou la gabapentine (NEURONTIN®) constituent la première ligne de traitement des douleurs neuropathiques avec les antidépresseurs. L'instauration de ce type de molécule doit toujours se faire à la dose la plus faible suivie d'une augmentation très progressive des posologies. Les effets indésirables principaux qui peuvent apparaitre chez le patient âgé sont une sensation de fatigue, une somnolence, un œdème périphérique, des étourdissements, un état confus (désorientation),

des nausées, une prise de poids. Une adaptation posologique individuelle est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Enfin, la prise en charge des douleurs dites mixtes (c'est-à-dire qui associent différents types de douleur, nociceptive et neuropathique) privilégie l'association paracétamol + tramadol (115).

L'évaluation de la fonction rénale est indispensable chez le patient âgé et une adaptation posologique des antalgiques est très souvent nécessaire ; les précautions concernant l'utilisation des molécules selon l'état de la fonction rénale du patient sont regroupées dans le tableau ci-dessous (d'après les RCP) :

DFG (mL/min/1,73 m²)	IRC modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IRC sévère < 30
Paracétamol	*Maximum 3 g/j et intervalle de 8h entre les prises*	
Aspirine et AINS		
Paracétamol + opium (LAMALINE®, IZALGI®)	*Intervalle de 8h minimum entre les prises*	
Paracétamol + codéine (CODOLIPRANE®, DAFALGAN CODEINE®)	*Intervalle de 8h minimum entre les prises*	
Paracétamol + tramadol (IXPRIM®, ZALDIAR®)	*Intervalle allongé entre les prises*	
Opioïdes de palier III		
Venlafaxine		
Duloxétine		
Gabapentine, Prégabaline		

Réduction de la dose Non indiqué

Tableau 23 : Fonction rénale et traitements antalgiques

Par ailleurs, certaines molécules ne peuvent être utilisées chez le patient âgé atteint d'insuffisance hépatique plus ou moins sévère (d'après les RCP) :

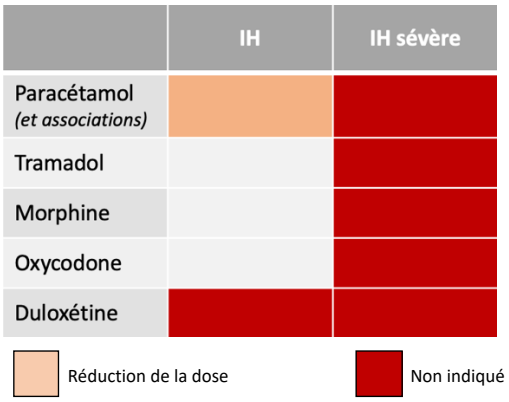


Tableau 24 : Fonction hépatique et traitements antalgiques

Enfin, l'association de deux antalgiques du même palier est à éviter car les effets indésirables risquent d'être potentialisés sans que l'effet thérapeutique soit meilleur.
L'association d'antalgiques des paliers II et III entre eux ou avec une benzodiazépine par exemple peut être à l'origine d'un risque majoré de dépression respiratoire. De plus, l'association de ces mêmes molécules avec des médicaments dépresseurs du système nerveux central (antidépresseur ou antihistaminique sédatifs, anxiolytique ou hypnotique, neuroleptique) majore la dépression centrale et la sédation chez le patient. La consommation d'alcool est également à éviter.

D'autres interactions médicamenteuses sont à prendre en compte, notamment entre le tramadol et les autres molécules sérotoninergiques (antidépresseurs ISRS / IRSNA, lithium, triptans, fentanyl) : risque de syndrome sérotoninergique pour le patient. Le tramadol est contre-indiqué avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase IMAO.

e) Mesures hygiéno-diététiques adaptées à la personne âgée

La réduction des douleurs du patient peut associer des mesures non-médicamenteuses aux différents traitements médicamenteux. Afin de compléter la prise en charge il est possible de discuter avec le patient de techniques telles que la kinésithérapie (exercices de rééducation), l'acupuncture, la relaxation, la sophrologie ou encore une aide psychologique par exemple. Cela peut également aider le patient à calmer de possibles angoisses liées à ses douleurs ou aux traitements. Par ailleurs il existe des aides techniques

comme des coussins ou des fauteuils adaptés qui peuvent soulager le patient dans certaines positions.

L'explication des traitements antalgiques et de leurs possibles effets indésirables les plus communs au patient est primordiale pour favoriser une bonne observance au long cours.

Déconseiller la consommation d'alcool qui majore la sédation ainsi que toute automédication.

A l'exception du paracétamol, le patient ne doit pas avoir recours à d'autres antalgiques sans l'avis de son médecin (attention aux anciens médicaments trouvés dans l'armoire à pharmacie). Rappeler également que le paracétamol peut être contenu dans des spécialités obtenues avec ou sans ordonnance (risque de surdosage).

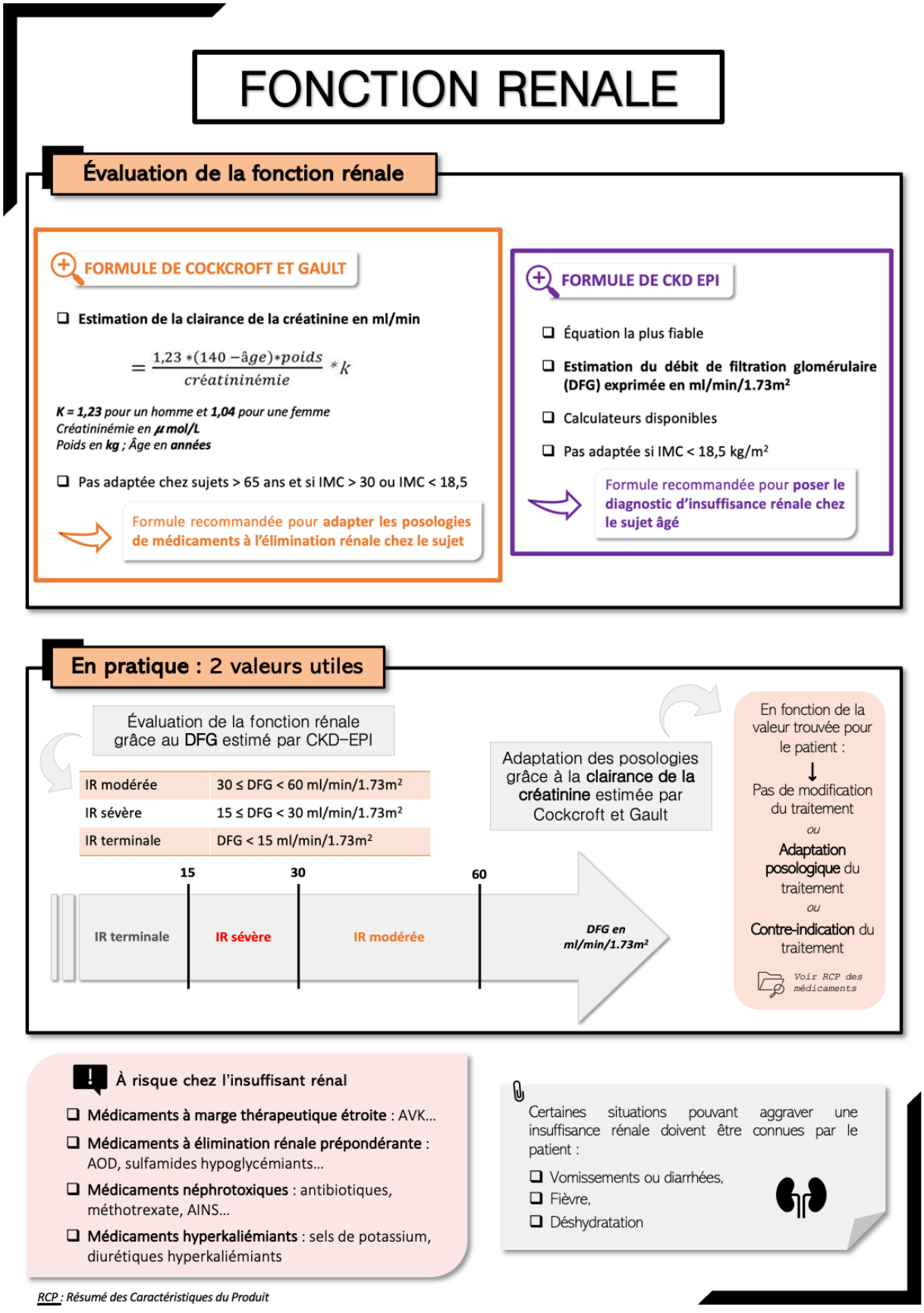
Rappeler les mesures hygiéno-diététiques concernant la constipation liée aux antalgiques opioïdes : prise d'un laxatif osmotique en prévention, alimentation équilibrée (légumes, céréales complètes, légumineuses…), hydratation suffisante, pratique d'une activité physique régulière si possible et adaptée à la douleur.

La forme galénique comprimé effervescent est à éviter chez les patients hypertendus, insuffisants cardiaque ou insuffisants rénaux.

Pour finir, un suivi du patient est indispensable afin de réévaluer sa douleur et son traitement (efficacité et tolérance) dans le temps et si besoin de réaliser des adaptations.

PARTIE 2 : Création d'une boite à outils : 10 fiches synthèse

I. La fonction rénale



LES ANTIHYPERTENSEURS

Objectifs

- Objectif tensionnel pour le patient âgé **de 65 à 80 ans** :
  - ☞ PAS comprise entre 130 et 140 mmHg
  - ☞ PAD < 90 mmHg (voire 80 mmHg)
- L'objectif tensionnel n'est pas strict et doit toujours être **modulé en fonction du patient** (fragilité, comorbidités, tolérance au traitement, > 80 ans)
- Une **réduction de 20 mmHg** de la PAS peut être satisfaisante chez certains patients

Médicaments à privilégier

- ❑ IEC
- ❑ ARA2
- ❑ ACA
- ❑ Diurétiques thiazidiques

Médicaments à discuter

- ❑ ß–bloquants → si FA, insuffisance coronarienne ou cardiaque
- ❑ Diurétiques de l'anse → si IR sévère et/ou insuffisance cardiaque

Médicaments à éviter

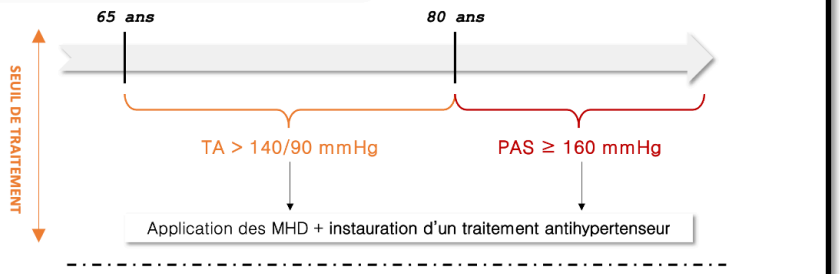
- x **Antihypertenseurs centraux** (méthyldopa, moxonidine, rilménidine, clonidine)
- x **Alpha–bloquants** (uradipil, prasozine)
- x Réserpine (TENSIONORME®)

Mauvais profil de tolérance chez le sujet âgé

Stratégie thérapeutique d'après les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne de l'hypertension (ESH), 2018

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'enzyme de conversion ; ACA : antagoniste calcique

Stratégie thérapeutique



1 – MONOTHERAPIE
✓ IEC *ou* ARA2 *ou* ACA *ou* diurétique thiazidique

Bithérapie combinée : 2 molécules en 1 comprimé et 1 prise/j

2 – BITHERAPIE
✓ IEC *ou* ARA2 + ACA *ou* diurétique thiazidique

3 – TRITHERAPIE
✓ IEC *ou* ARA2 + ACA + Diurétique thiazidique

4 – HTA résistante
+ spironolactone
ou autre diurétique, ß–bloquant ou α–bloquant

L'HTA résistante est définie par une PA non contrôlée par les MHD et une trithérapie comportant un diurétique thiazidique à dose optimale

Vérification observance + avis spécialisé

Un **bétabloquant** peut être introduit à toute étape en cas d'indication spécifique à son utilisation (insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, angor, post–IDM)

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

Molécules	IRC modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IRC sévère 30 > DFG ≥ 15	IRC terminale DFG < 15
Diurétiques thiazidiques		CI	
Spironolactone	✗	CI	
IEC	✗		
ARA2			
ACA	✗		CI pour Lercanidipine et Manidipine
Bétabloquants	✗		
Diurétiques de l'anse			

DFG en mL/min/1,73m²
✗ : adaptation de la posologie* ; CI : contre-indication
**voir RCP du médicament*

❒ Fonction hépatique

Molécules	IH
Diurétiques thiazidiques	
Spironolactone	CI si IH terminale
IEC	✗ selon la molécule
ARA2	✗ selon la molécule
ACA	✗ selon la molécule
Bétabloquants	
Diurétiques de l'anse	

✗ : adaptation de la posologie* ; CI : contre-indication
**voir RCP du médicament*

Interactions médicamenteuses

- x **IEC + ARA2 :** risque majoré d'hyperkaliémie et d'angio-oedème ☞ Association déconseillée
- x **Bétabloquant + ACA bradycardisant (Vérapamil/Diltiazem) :** risque de bradycardie ☞ Association déconseillée, surveillance clinique
- x **Vérapamil/Diltiazem + substrats du CYP3A4** *(ex : atorvastatine, simvastatine)* **:** risque de majoration des EI du substrat du CYP3A4 *(ex : rhabdomyolyse)* ☞ Précaution d'emploi
- x **Antihypertenseur hyper/hypokaliémiant + molécule pouvant modifier les taux de potassium :** risque d'hyperkaliémie (trouble conduction cardiaque) ou d'hypokaliémie (torsades de pointe) ☞ Association déconseillée, surveillance accrue des concentrations plasmatiques de potassium
- x **Diurétique + AINS ou acide salicylique aux doses antalgiques/anti-inflammatoires :** risque d'IR aigue chez patient à risque *(âge, déshydratation, diurétique, fonction rénale altérée)* ☞ Précaution d'emploi (bonne hydratation, surveillance fonction rénale)
- x **Antihypertenseur + mdc à risque d'hypotension orthostatique** ***(ex : trinitrine, alfusozine, sildénafil…)*** **:** risque majoré d'hypotension, notamment orthostatique ☞ Précaution d'emploi

Mesures hygiéno-diététiques et conseils

Régime alimentaire équilibré

- Fruits et légumes frais, poissons, oléagineux, huile d'olive…
- Réduire consommation de viandes rouges et de produits laitiers riches en graisse
- Limiter consommation d'alcool

Restriction sodique (< 6g/j)

- *Sources de sel* : biscuits apéritifs, charcuterie, cubes de bouillon industriels, plats préparés industriels, conserves, eaux riches en sodium (Vichy St Yorre, Vichy Celestins), forme effervescente des médicaments
- ***Alternatives*** : épices, aromates (paprika, poivre, thym, persil, origan), ail, oignon, jus de citron
- *Sels de régime* : potassium en quantité non négligeable → **avis médical**

Activité physique

- **Adaptée** (promenade, jardinage…) et **régulière**

Observance

- Expliquer le traitement et son importance malgré l'absence de symptômes
- Solutions pour éviter les oublis de prise : **pilulier, alarme**
- Encourager **l'automesure tensionnelle** (rappel fonctionnement du tensiomètre et conditions de mesure)

Éviter toute automédication

LES ANTICOAGULANTS ORAUX

Objectifs

☞ Posologie de l'anticoagulant adaptée à l'indication et aux **caractéristiques spécifiques du patient âgé**

☞ **Suivi régulier** du traitement et éducation thérapeutique du patient

Médicaments à privilégier

- ❑ **Anticoagulants oraux directs (AOD)** : rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®), dabigatran (PRADAXA®)
- ❑ Warfarine (COUMADINE®)

Médicaments à éviter

- x Fluindione (PREVISCAN®)

Stratégie thérapeutique

① **AOD**

XARELTO®, ELIQUIS®, PRADAXA®

- ✓ *Efficacité + taux réduit de saignements majeurs*
- ✓ *Risque réduit d'hémorragie intracrânienne*

Quel AOD ? → Pour quelle indication ? → Nécessité d'une adaptation posologique ?

Un traitement par AVK efficace et bien toléré ne doit pas être remplacé par un AOD et inversement

② **AVK**

① **COUMADINE®**
- ✓ *Niveau de preuve supérieur*
- ✓ *Schéma d'initiation chez le sujet âgé*

② SINTROM®, MINISINTROM®

⚠ PREVISCAN®
- ✓ *Risque immuno-allergique*
- ✓ *Pas d'initiation → renouvellement si traitement équilibré et ancien (> 6 mois)*

	Prévention des évènements TEV post-chirurgie pour PTH et PTG	*Prévention des AVC et des embolies systémiques chez l'adulte avec FA non valvulaire et 1 ou plusieurs FDR*	*Traitement curatif de la MTEV et prévention de sa récidive*
Dabigatran (PRADAXA®)	**110 mg x2/j**	**150 mg x2/j**	**150 mg x2/j** après 5j d'anticoagulant par voie parentérale
	• Age ≥ 75 ans • IRC modérée *(1)* • Association au vérapamil *(2)*, amiodarone, quinidine	• Age ≥ 80 ans • Association au vérapamil • Age ≥ 75 ans et risque hémorragique élevé ou IRC modérée	
	➔ 75 mg x2/j **➔ 75 mg x1/j** si *(1)* et *(2)*	**➔ 110 mg x2/j**	
Rivaroxaban (XARELTO®)	**10 mg/j**	**20 mg/j**	**15 mg x2/j pdt 21j puis 20 mg/j**
		• IRC modérée ou sévère	
		➔ 15 mg/j	**➔15 mg x2/j pdt 21j puis 15 mg/j**
Apixaban (ELIQUIS®)	**2,5 mg x2/j**	**5 mg x 2/j**	**10 mg x2/j pdt 7j puis 5 mg x2/j**
		IR sévère ou ≥ 2 critères : • Age ≥ 80 ans • Poids corporel ≤ 60 kg • Créatinine ≥ 133 µmol/L	
		➔ 2,5 mg x2/j	

Références : Société française de cardiologie, Société européenne de cardiologie, HAS, Société française de gériatrie et gérontologie

Interactions médicamenteuses

- x AOD + autre anticoagulant oral ou injectable : risque majoré de saignement → CI
- x AOD + AAP ou AINS : risque de saignement augmenté → prudence, surveillance
- x AOD + inhibiteur de la P-gp : majoration du risque hémorragique → association déconseillée
  PRADAXA® + inhibiteur puissant de la P-gp (kétoconazole, itraconazole, ciclosporine) → CI
- x XARELTO®/ELIQUIS® + inhibiteur puissant du CYP3A4 : risque majoré de saignement → association déconseillée
- x XARELTO®/ELIQUIS® + inducteur puissant du CYP3A4 : diminution de l'anticoagulation → association déconseillée
- x AVK + Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ou aux doses antalgiques / antipyrétiques en cas d'ATCD d'UGD : majoration risque hémorragique → CI
- x AVK + Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques / antipyrétiques en l'absence d'ATCD d'UGD ou aux doses antiagrégantes en cas d'ATCD d'UGD : majoration risque hémorragique → association déconseillée, surveillance
- x AVK + Miconazole *(voie générale et gel buccal)* : risque d'hémorragies imprévisibles → CI
- x AVK + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : risque de diminution de l'effet de l'AVK → précaution d'emploi, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR
- x AVK + allopurinol / amiodarone / colchicine / ISRS / tramadol / fibrates : augmentation du risque hémorragique → précaution d'emploi, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR
- x AVK + antibiotiques : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique → précaution d'emploi, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR
- x AVK + antifongiques azolés : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique → précaution d'emploi, surveillance et contrôles plus fréquents de l'INR

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

AOD	IR modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	IR sévère 15 ≤ DFG < 30	IR terminale DFG < 15
Dabigatran (PRADAXA®)	X	CI	
Rivaroxaban (XARELTO®)	X *(en fonction de l'indication)*		CI
Apixaban (ELIQUIS®)	X *(en fonction de l'indication)*		CI

DFG en mL/min/1,73m²
X : adaptation de la posologie* ; CI : contre-indication
**voir RCP du médicament*

AVK déconseillés en cas d'IR sévère, mais utilisation possible à doses initiales plus faibles et surveillance de l'INR plus rapprochée

❒ Fonction hépatique

AOD et AVK → CI en cas d'**insuffisance hépatique sévère**
AOD → CI en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou à un risque de saignement

Conseils et mesures hygiéno-diététiques

AVK	Prise unique **le soir** Prise indépendante des repas
XARELTO®	Prise **au cours du repas**
ELIQUIS®	Prise indépendante des repas
PRADAXA®	Prise indépendante des repas **Ne jamais ouvrir les gélules**

Observance + horaires de prise réguliers

Rappeler au patient :

- Conduite à tenir en cas d'oubli de prise
- ~~automédication~~
- ~~Apports majeurs et occasionnels en aliments riches en vit K chez un patient sous AVK~~
- Connaissance des signes d'hémorragie qui nécessitent un avis médical

SURVEILLANCE nécessaire : clinique + **biologique**

- ✓ *AVK* : **INR** tous les 15j – 3 sem *(au moins 1 / mois)* une fois le ttt équilibré + en cas d'évènement aigu ou de modification d'un traitement
- ✓ *AOD* : **fonction rénale** tous les 6 mois (3 mois si patient atteint d'IR sévère) + en cas d'évènement aigu
- ✓ **NFS** 1 fois / an

LES ANTIDIABETIQUES ORAUX

Objectifs

$HbA1_C$ cible en fonction du profil du patient :

- ✓ Personne âgée robuste *(autonome, intégrée socialement…)* ➔ $HbA1_C \leq 7\%$
- ✓ Personne âgée « fragile » *(fatigue, perte de poids, activités limitées)* ➔ $HbA1_C \leq 8\%$
- ✓ Personne âgée « dépendante et / ou à la santé très altérée » ➔ $HbA1_C < 9\%$

Médicaments à privilégier

- ❑ Metformine
- ❑ iDPP4 : Vildagliptine, Sitagliptine, Saxagliptine
- ❑ IAG : Acarbose

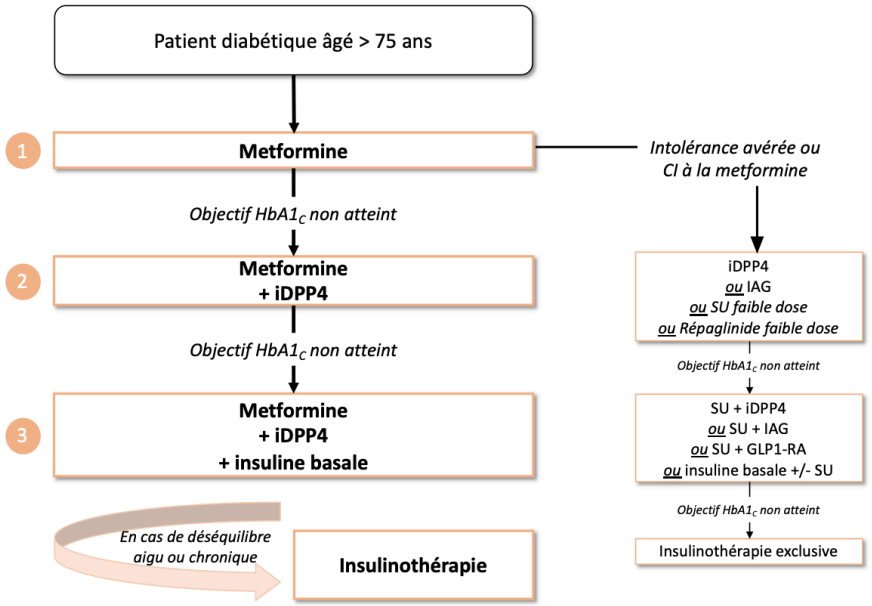
☞ Efficacité sur baisse de la glycémie
☞ Pas d'effet sur le poids
☞ Surveillance glycémique pas nécessaire

Médicaments à éviter

- x Ozidia LP® (sulfamide hypoglycémiant à durée d'action prolongée) : risque d'hypoglycémies prolongées → CI
- x Sulfamides hypoglycémiants et répaglinide : risque d'hypoglycémies insidieuses → à éviter
- x Les GLP1-RA : effet anorexigène → à éviter selon profil du patient

Stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique chez le patient âgé de plus de 75 ans, *Société Francophone du Diabète, octobre 2017.*



iDPP4 : inhibiteur des DPP4 ; IAG : inhibiteur des alphaglucosidases ;
SU : sulfamide hypoglycémiant ; GLP1-RA : agoniste des récepteurs du GLP1

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

Molécules	IRC modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IRC sévère 30 > DFG ≥ 15	IRC terminale DFG < 15
Metformine	✗	CI	
Acarbose	✗	CI	
Gliclazide		CI	
Glimépiride	✗	CI	
Répaglinide		✗	✗
Sitagliptine	✗	✗	CI
Saxagliptine	✗	✗	CI
Vildagliptine	✗	✗	✗
Exenatide	✗	CI	
Exenatide retard	✗	CI	
Dulaglutide	CI	CI	

DFG en mL/min/1,73m²
✗ : adaptation de la posologie* ; CI : contre-indication
**voir RCP du médicament*

❒ Fonction hépatique

Pas d'adaptation de posologie spécifique

Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique pour :
- Metformine
- Sulfamides hypoglycémiants
- Répaglinide
- Acarbose
- iDPP4 (Vildagliptine)

Interactions médicamenteuses

x **Metformine + injection de produit de contraste iodé (PCI)** : risque d'insuffisance rénale aigue (IRA) → accumulation de Metformine → acidose lactique
☞ Interruption de la Metformine la veille de l'injection de PCI et pendant 48h post-injection

x **Metformine + alcool** : risque majoré d'acidose lactique

x **Répaglinide + inhibiteur des CYP 3A4 et 2C8** : majoration de l'effet hypoglycémiant du répaglinide

x **Sulfamides hypoglycémiants + miconazole** : majoration de l'effet hypoglycémiant du sulfamide ☞ CI

x **Sulfamides hypoglycémiants + alcool** : effet antabuse + majoration de l'effet hypoglycémiant

Mesures hygiéno-diététiques

✓ **Rappeler les signes d'hypoglycémie** au patient et à son entourage : changement d'humeur ou de comportement, agressivité inhabituelle, asthénie, pâleur, tremblements, sueurs, vision trouble, sensation de malaise

✓ **Rappeler la prise en charge de l'hypoglycémie** : prise immédiate d'un sucre rapide lors de l'apparition des symptômes → 3 morceaux de sucre, un verre de jus de fruit ou de soda, ou une cuillère à soupe de miel ou de confiture

✓ Conserver **3 repas quotidiens ± 2 collations** (collation au milieu de la matinée si tendance hypoglycémique en fin de matinée)

✓ **Alimentation** : éviter les plats préparés, la charcuterie, les biscuits salés et gâteaux industriels ; privilégier des aliments riches en fibres (légumes, pain complet, légumineuses). Eviter la consommation d'alcool.

✓ **Hydratation suffisante**

✓ **Activité physique adaptée et régulière** : 30 min de marche quotidiennes, jardinage, natation, gymnastique douce

LES HYPOLIPEMIANTS

Objectifs

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-c
Élevé	Diabète de type I ou II ≥ 40 ans sans facteur de risque CV ni atteinte d'organe cible	< 1,0 g/L
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée	
	TA ≥ 180/110 mmHg	
Très élevé	Diabète de type I ou II ≥ 40 ans avec au moins un facteur de risque CV ou atteinte d'organe cible	< 0,70 g/L
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère	
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)	

CV : cardiovasculaire

Médicaments à privilégier

- ❑ **Statines** (Pravastatine et Rosuvastatine à privilégier en cas de polymédication importante)

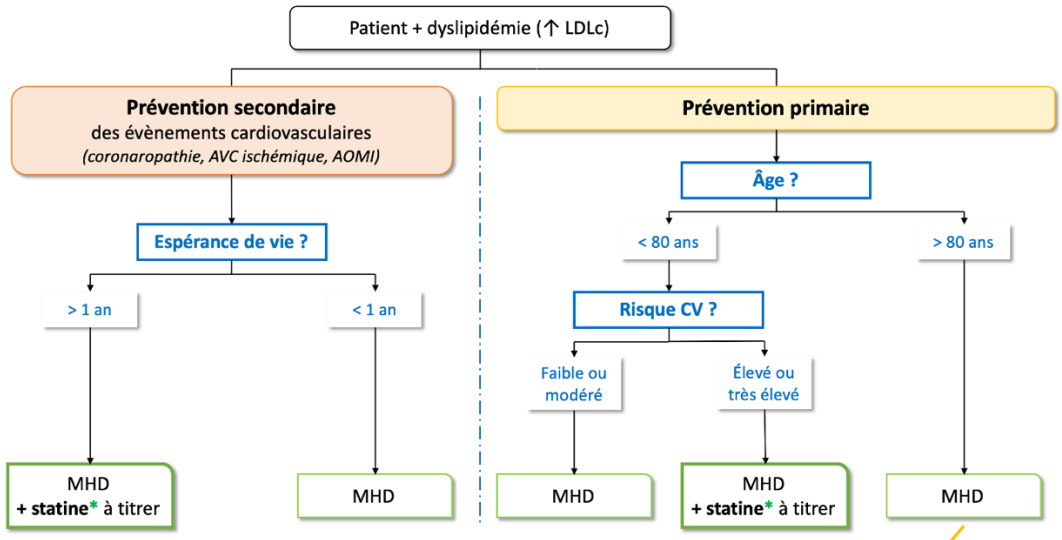
☞ *Traitement toujours débuté à faible dose puis adaptation des posologies à l'objectif fixé **avec précautions***

Médicaments à éviter

- x Cholestyramine (QUESTRAN)
- x Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge

Stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique chez le patient âgé atteint de dyslipidémie



* ***Fibrate*** *si intolérance ou CI aux statines ou si hypertriglycéridémie sévère*

Pas d'instauration d'un traitement

→ Si traitement déjà en place :

- ***Poursuite*** du traitement si cumul de facteurs de risque CV, espérance de vie non limitée et traitement bien toléré
- ***Arrêt*** du traitement si espérance de vie < 1 an, si qualité de vie prioritaire, si polymédication et traitement futile

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

Molécules	IRC modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IRC sévère 30 > DFG ≥ 15	IRC terminale 30 > DFG ≥ 15
Atorvastatine			
Fluvastatine			
Pravastatine	Dose initiale de 10 mg		
Rosuvastatine	Dose initiale de 5 mg CI dosage de 40 mg	CI	
Simvastatine			

Molécules	IRC modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IRC sévère 30 > DFG ≥ 15	IRC terminale 30 > DFG ≥ 15
Fenofibrate	✗	CI	
Gemfibrozil		CI	
Ciprofibrate	✗	CI	
Bezafibrate	✗	✗	CI

DFG en mL/min/1,73m²
✗ : adaptation de la posologie* ; CI : contre-indication
**voir RCP du médicament*

❒ Fonction hépatique

Pas d'adaptation de posologie spécifique

Contre-indication des statines en cas d'affection hépatique évolutive et/ou d'élévation des transaminases ASAT/ALAT > 3 VN

Eviter utilisation des fibrates en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Interactions médicamenteuses

x Atorvastatine / Simvastatine + Inhibiteur du CYP3A4 : risque majoré de toxicité musculaire et hépatique de la statine → déconseillé

Inhibiteurs du CYP 3A4	
Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole)	Amiodarone
Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine)	Diltiazem, Vérapamil
	Pamplemousse (jus ou fruit)
	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

x Fibrates + AVK : majoration du risque hémorragique de l'AVK (forte liaison des fibrates aux protéines plasmatiques) ☞ Contrôle de l'INR

x Gemfibrozil (LIPUR) + Répaglinide (NOVONORM) : majoration de l'effet hypoglycémiant du répaglinide (inhibition puissante du CYP2C8 par le fibrate) ☞ CI absolue

x Association Statine + Fibrate : potentialisation des toxicités musculaires et hépatiques ☞ À éviter

Mesures hygiéno-diététiques

✓ Insister sur l'importance de l'observance du traitement médicamenteux et des règles hygiéno-diététiques

✓ Conseiller la prise de la statine le soir (activité importante de l'HMG-CoA réductase la nuit)

✓ Conseiller la prise du fibrate au cours d'un repas pour éviter de possibles troubles digestifs

✓ Prévenir le médecin en cas d'apparition de douleurs musculaires

✓ Déconseiller la consommation de jus de pamplemousse si traitement par statine (↑ risque de myopathie et toxicité hépatique)

✓ Alimentation :

- *Privilégier* le régime méditerranéen → consommation de viandes maigres et de poissons gras 2 fois par semaine, huile d'olive pour l'ajout de matières grasses, fruits et légumes, céréales complètes, lentilles pour les fibres
- *Limiter* : crème, beurre, viennoiseries, charcuterie, alcool

✓ Hydratation

✓ Activité physique adaptée et régulière : 30 min de marche quotidiennes, jardinage, natation, préférer les escaliers à l'ascenceur

LES ANTIDEPRESSEURS

Objectifs

- Antidépresseur le plus **adapté** pour le patient et le mieux **toléré**
- **Réévaluations** du traitement

Médicaments à privilégier

- ISRS
- Mirtazapine ou Miansérine

Meilleure tolérance

Médicaments à éviter

- x Antidépresseurs tricycliques
- x IMAO
- x Agomélatine

Mauvais profil de tolérance, EI graves

Stratégie thérapeutique

Sujet âgé et épisode dépressif caractérisé

L'association de 2 antidépresseurs n'est pas recommandée

Durée totale du ttt par antidépresseur : **1 an minimum** après rémission des signes de la dépression

Association possible du ttt à une **thérapie comportementale et cognitive**

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

1ère intention

ISRS ou Mirtazapine *ou* Miansérine

- ISRS : Hyponatrémie
- Mirtazapine ou Miansérine : Sédation

Instauration à dose faible, augmentation progressive jusqu'à la dose minimale efficace

6 à 12 semaines de ttt à la dose minimale efficace

→ Évaluation de l'efficacité du ttt

2ème intention

IRSNA — Effets anticholinergiques, Troubles tensionnels

6 à 12 semaines de ttt à la dose minimale efficace

→ Évaluation de l'efficacité du ttt

Mdcs qui allongent l'intervalle QT : **citalopram, escitalopram,** clomipramine, imipramine, venlafaxine, mirtazapine

Dernier recours

- Antidépresseurs tricycliques — Effets cardiovasculaires et anticholinergiques
- IMAO — Crise hypertensive
- Vortioxétine — Vertiges
- Agomélatine — Toxicité hépatique
- Tianeptine — Risque d'abus et de dépendance

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

☞ L'utilisation d'un antidépresseur (toutes classes confondues) se fait toujours avec prudence chez le patient insuffisant rénal (IR) et / ou insuffisant hépatique (IH)

❒ Fonction rénale

Molécules	IR modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IR sévère 30 > DFG ≥ 15	IR terminale DFG < 15
Venlafaxine		✗	✗
Duloxétine		CI	
Milnacipran	✗	✗	✗
Clomipramine	✗	✗	✗
Imipramine	✗	✗	✗
Amitriptyline	✗	✗	✗
Trimipramine	✗	✗	✗
Tianeptine			✗

DFG en mL/min/1,73m²

✗ : adaptation de la posologie*

**voir RCP du médicament*

CI : contre-indication

❒ Fonction hépatique

Molécules	IH
Sertraline	CI si IH sévère
Venlafaxine	✗
Duloxétine	CI
Clomipramine	✗
Imipramine	✗
Amitriptyline	✗
Trimipramine	✗
Moclobémide	✗
Iproniazide	CI
Tianeptine	✗ si IH sévère
Agomélatine	CI

Interactions médicamenteuses

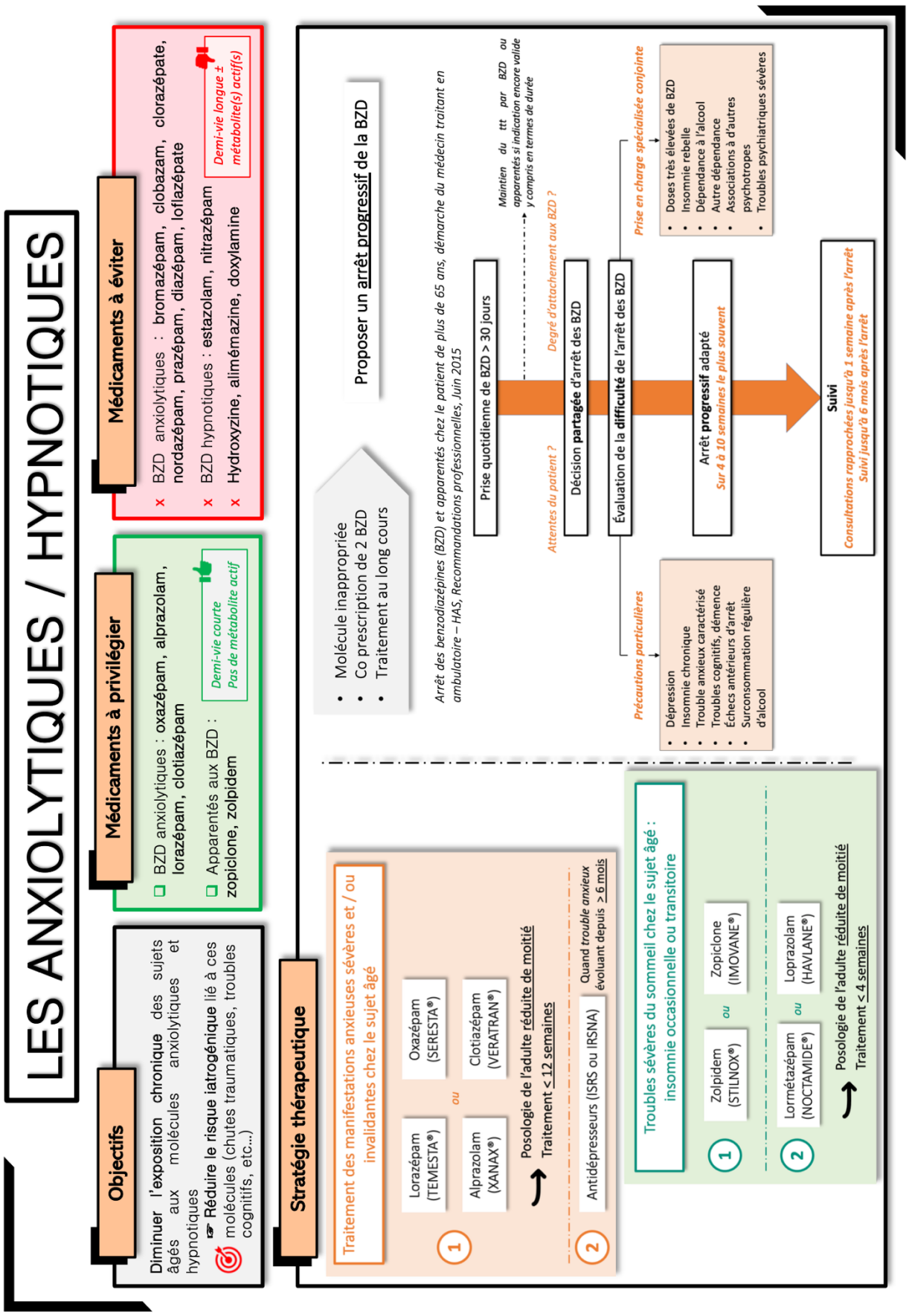
- x **Antidépresseur** *(toutes classes)* **+ mdcs sérotoninergiques** *(tramadol, lithium, triptans, fentanyl, sélégiline, rasagiline …)* : risque de syndrome sérotoninergique → Précaution d'emploi
- x **ISRS + IMAO** : risque de syndrome sérotoninergique → CI absolue
- x **ISRS + anticoagulants oraux** : majoration du risque hémorragique → Précaution d'emploi (surveillance)
- x **Paroxétine / Fluoxétine + substrat du CYP2D6** *(flécaine, propafénone, métoprolol, tamoxifène)* : risque de toxicité ou d'échec thérapeutique (inhibition du CYP2D6 par l'ISRS) → Précaution d'emploi
- x **Citalopram / Escitalopram / ATD tricyclique + mdcs torsadogènes** *(flécaïne, amiodarone, sotalol, halopéridol, amisulpride, hydroxyzine, ciprofloxacine …)* : majoration du risque de torsade de pointe → CI

Mesures hygiéno-diététiques

☞ *À adapter pour chaque patient en fonction de sa situation : entourage familial présent ou isolement social, niveau de dépendance pour les tâches quotidiennes, comorbidités*

- Rappeler l'importance de l'**observance** du traitement antidépresseur
- **Ne pas arrêter brutalement le traitement** (risque de syndrome de sevrage)
- Se forcer à garder une **activité sociale quotidienne** hors de son lieu de domicile
- Pratiquer de l'**exercice physique** plusieurs fois par semaine : jardinage, marche, marche en groupe, activités domestiques quotidiennes
- Conserver une **alimentation équilibrée**
- Éviter la consommation d'alcool
- Privilégier une bonne **hygiène de sommeil**

VII. Les anxiolytiques / hypnotiques



Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

Insuffisance rénale et / ou insuffisance hépatique légère ou modérée

Posologie recommandée des benzodiazépines et apparentés = la moitié de la posologie recommandée chez l'adulte jeune*

**voir RCP du médicament*

Insuffisance hépatique sévère, aigue et chronique

Contre indication absolue à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés ➔ *risque d'encéphalopathie*

Risque iatrogénique des BZD chez le sujet âgé :

Troubles cognitifs, désorientation, sédation, **baisse de la vigilance, faiblesse musculaire, risque de chutes**, dépression respiratoire, **confusion**, réactions paradoxales (irritabilité)

+ tolérance et dépendance

Interactions médicamenteuses

x **Alcool + BZD et apparentés** : majoration de la sédation → Association déconseillée

x **Dépresseurs du système nerveux central** *(neuroleptiques, autres anxiolytiques / hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux…)* **+ BZD et apparentés** : majoration de la sédation → À prendre en compte

x **Dérivés morphiniques** *(analgésiques, antitussifs)* **+ BZD et apparentés** : majoration de la sédation et du risque de détresse respiratoire → À prendre en compte

Mesures hygiéno-diététiques

✓ Rappeler au patient l'**intérêt** du traitement ainsi que les **risques associés**.
Ne pas stopper brutalement la prise du traitement *(risque de rebond des symptômes)* mais de façon progressive avec un suivi médical

✓ Essayer de mettre en place une **bonne hygiène de vie**

Alimentation équilibrée | Sommeil de qualité | Activité physique | Limiter l'alcool, la caféine, le tabac

✓ Conseiller un **exercice physique quotidien** : **marche, techniques de relaxation** par exemple

✓ Un **soutien psychologique** peut être nécessaire chez certains patients

Améliorer le sommeil

✓ Limiter la **sieste de l'après-midi** à une durée d'**1 heure maximum**

✓ **Éviter les siestes trop tardives** (après 15-16h)

✓ Privilégier une **activité physique matinale**, si possible **en extérieur**

✓ Éviter les repas trop copieux et gras le soir

✓ Au coucher : favoriser un **environnement calme, dans l'obscurité**.
Limiter le bruit. Eviter de surchauffer la chambre à coucher.

✓ Essayer de conserver des **horaires réguliers de lever et coucher**

LES ANTI-REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN

Objectifs

- La prise d'un IPP par le patient est justifiée par **une indication**
- La **dose** de l'IPP et la **durée du traitement** sont conformes aux recommandations pour cette indication

Médicaments à privilégier

- ❑ IPP — *Efficacité et tolérance*

Stratégie thérapeutique

RGO sans œsophagite

Traitement symptomatique

Symptômes typiques et espacés (< 1x/sem)	Symptômes typiques et rapprochés (≥ 1x/sem)
Utilisation ponctuelle d'un **antiacide**, **alginate** ou **antiH2**	**IPP** à **½ dose** pendant **4 semaines** puis à la demande

Œsophagite par RGO

Cicatrisation

IPP à **pleine dose** pendant **4 à 8 sem**

Prévention des récidives

IPP à **½ dose ou pleine dose** au long cours (dose minimale toujours recherchée)

	Demi-dose	Pleine dose
Oméprazole	10 mg	20 mg
Esoméprazole	20 mg	40 mg
Pantoprazole	20 mg	40 mg
Lansoprazole	15 mg	30 mg
Rabéprazole	10 mg	20 mg

Prescription inappropriée d'IPP

- ✗ Absence d'indication retrouvée ou indication ancienne
- ✗ Durée de traitement excessive

Effets indésirables au long cours :

- ❑ Risque de fracture
- ❑ Infections pulmonaires et gastroduodénales
- ❑ Hypomagnésémie
- ❑ Hypovitaminose B12
- ❑ Néphrite interstitielle aigue
- ❑ Démence
- ❑ Possibles cancers gastriques
- ❑ Pharmacodépendance

Proposition d'une **déprescription** de l'IPP

- ✗ Décroissance progressive des doses sur plusieurs semaines
- ✗ Prise en charge de symptômes occasionnels par règles hygiéno-diététiques, alginates

Références : ANSM, HAS

Interactions médicamenteuses

x Antiacides et alginates (Rennie®, Maalox®, Rocgel®, Phosphalugel®, Moxydar®, Gaviscon®)
➥ Respecter un délai d'au moins 2h entre la prise de ces médicaments et celle d'autres traitements

x IPP :

Médicaments concernés	Type d'interaction et impact
Antifongiques azolés Immunosuppresseurs **Antirétroviraux**	↓ absorption du médicament suite à l'↑ du pH gastrique **CI avec nelfinavir et atazanavir**
Saquinavir	↑ absorption du médicament suite à l'↑ du pH gastrique
Digoxine	↑ de la biodisponibilité du médicament ➥ surveillance clinique, ECG, digoxémie
Clopidogrel (↓ C_{plasm}) AVK, phénytoine, diazépam (↑ C_{plasm})	Altération du métabolisme hépatique du médicament (inhibition du CYP2C19)
Méthotrexate	↓ de l'élimination du médicament → risque de toxicité ➥ surveillance NFS
Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)	↓ absorption du médicament → ↓ efficacité de l'anticancéreux ➥ vérifier les RCP pour savoir si prise de l'IPP possible et à quelle distance du médicament

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale
➔ Pas d'adaptation de posologie nécessaire
Précaution d'utilisation des antiH2 chez l'IR chronique

❒ Fonction hépatique
➔ **Dose maximale** chez l'insuffisant hépatique sévère : 20 mg pour esoméprazole et pantoprazole

Mesures hygiéno-diététiques

✓ Limiter fortement :

- Les **aliments acides** → tomates, agrumes (orange, citron, pamplemousse), épices, moutarde, poivre, vinaigre

- Les **boissons acides ou gazeuses** → jus de tomates, jus d'agrumes, café, sodas
- **Aliments très gras** (charcuterie) **ou très sucrés** (pâtisseries)
- **Alcool, tabac**

✓ Manger dans le calme, en position assise, prendre le temps de bien mastiquer les aliments

✓ Ne pas s'allonger dans les 30 minutes après le repas

✓ Le soir → éviter les repas trop gras et trop copieux, laisser un délai de 2h à 3h entre le repas et le coucher

✓ **Surélever la tête du lit** en cas de symptômes nocturnes

✓ Privilégier des vêtements amples **non serrés à la taille**

✓ Prévenir ou supprimer le surpoids avec une activité physique en dehors de la période juste après le repas

✓ Prise de l'IPP avec un peu d'eau plate, plutôt le matin avant le repas

LES LAXATIFS

Objectifs

- Soulager l'inconfort du patient : **normaliser le transit** ≥ 3 selles / semaine
- **Traitement adapté** à la constipation du patient

Médicaments à privilégier

- Laxatifs osmotiques — *Bonne tolérance*
- Laxatifs de lest

Médicaments à éviter

- x Laxatifs stimulants — *Hypokaliémie*
- x Laxatifs lubrifiants *(huile de paraffine, LANSOYL®, LUBENTYL®)* — *Pneumopathie lipoïde, aggravation fuites anales*

Stratégie thérapeutique

Constipation de transit

Mesures hygiéno-diététiques

Laxatifs osmotiques

DUPHALAC®, IMPORTAL®, FORLAX® MOVICOL®, TRANSIPEG®, SORBITOL®

ou

Laxatifs de lest

NORMACOL®, TRANSILANE®, SPAGULAX®

Inefficacité

Laxatifs stimulants

CONTALAX®, DULCOLAX®, MODANE®, PURSENNIDE®

Constipation terminale

Mesures hygiéno-diététiques

Laxatifs de contact

Suppositoires à la glycérine, EDUCTYL® suppo

+

Laxatifs osmotiques

Inefficacité

Lavements évacuateurs

MICROLAX®, NORMACOL® lavement

**Liste des traitements non exhaustive*

Liste non exhaustive de médicaments susceptibles d'induire une constipation :

- **Antalgiques opioïdes** : codéine, tramadol, opium, opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl)
- **Médicaments anticholinergiques** : antihistaminiques, médicaments de l'incontinence urinaire, antidépresseurs imipraminiques, antipsychotiques anticholinergiques
- Antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, diurétiques)
- Supplémentations en calcium et en fer
- Certains antiépileptiques, antidépresseurs, antiparkinsoniens
- Antispasmodiques
- Sétrons

Références : Société Nationale Française de Colo-Proctologie, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, VIDAL

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

Pas d'adaptation posologique nécessaire

⚠ NORMACOL® lavement CI en cas d'IR sévère

❒ Fonction hépatique

Pas d'adaptation posologique nécessaire

Interactions médicamenteuses

x SORBITOL DELALANDE® + KAYEXALATE® : risque de la nécrose intestinale → CI

x Laxatif stimulant + médicament torsadogène, hypokaliémiant ou bradycardisant : risque majoré de trouble du rythme et de torsades de pointe → À éviter

Conseils et mesures hygiéno-diététiques

✓ Conseils de prise et caractéristiques des laxatifs

Laxatifs osmotiques	• Délai d'action : 24 à 48h • Prise de préférence le matin à jeun avec un grand verre d'eau fraîche
Laxatifs de lest	• Délai d'action : 24 à 72h • Prise accompagnée d'une grande quantité d'eau, en position debout et au moins 1h avant le coucher
Laxatifs de contact	• Délai d'action : 5 min à 1h (suppositoires), 5 à 20 min (lavements) • En une seule administration en position allongée
Laxatifs stimulants	• Délai d'action : 8 à 12h • Prise de préférence au coucher ou à la fin du diner

Majorité des laxatifs = disponible sans ordonnance → ⚠ à l'automédication

✓ Arrêt des médicaments pouvant être responsables d'une constipation après analyse du rapport bénéfice / risque

✓ *Prévention* : application des mesures hygiéno-diététiques et **prise d'un laxatif à horaires réguliers** quand un traitement à l'origine d'une constipation est indispensable

✓ Augmentation progressive de la consommation de **fibres**

👍 Légumes verts crus, fruits ou légumes secs (figues sèches, amandes, lentilles, pois chiches), pain complet

👎 Riz blanc, chocolat, bananes, carottes cuites

✓ **Hydratation** suffisante : 1,5 à 2L par jour
→ **eau, potages, infusions**

👍 Eaux riches en magnésium (Hépar)

✓ **Activité physique régulière** et adaptée

LES ANTALGIQUES

Objectifs

☞ Antalgique(s) adapté(s) aux **caractéristiques spécifiques du patient âgé**

☞ Suivi régulier efficacité + tolérance du traitement + fonction rénale du patient

Médicaments à privilégier

- ❑ Paracétamol
- ❑ Associations paracétamol + autre antalgique — *Dose réduite de l'antalgique responsable d'EI*
- ❑ Corticoïdes (si douleurs inflammatoires)

Médicaments à éviter

- x Tramadol — *Élimination retardée, confusion, vertiges*
- x Nefopam (ACUPAN®) — *Effets anticholinergiques*
- x AINS, aspirine — *Risques gastro-intestinaux*
- x Antidépresseurs tricycliques — *Mauvais profil de tolérance, EI graves*

Stratégie thérapeutique

Toujours posologie **minimale** efficace pour commencer puis ↑ **progressive** des doses si besoin après réévaluation

DOULEUR CHRONIQUE

Nociceptive

Palier I — *Douleurs d'intensité légère*

1. Paracétamol

Efficacité insuffisante

Palier II — *Douleurs modérées à intenses*

1. Association paracétamol + opium *ou* paracétamol + codéine
2. Association paracétamol + tramadol

Efficacité insuffisante

Palier III — *Douleurs intenses à très intenses*

Morphine Oxycodone Fentanyl

Surveillance systématique des EI des antalgiques de palier II et III

Neuropathique

Localisée

1. Ttt topique *VERSATIS®, EMLA® patch*

Efficacité insuffisante → Antidépresseur (IRSNA : duloxétine, venlafaxine) *ou* Antiépileptique

Diffuse

1. Antidépresseur (IRSNA : duloxétine, venlafaxine) *ou* Antiépileptique

Efficacité insuffisante

2. Switch de molécule *ou* Association ATD + AE

Efficacité insuffisante

3. + tramadol *ou* opioïde palier III

Mixte

1. Association paracétamol + tramadol

- ✓ **Paracétamol** : max 3 g/j
- ✓ **Tramadol** : intervalle entre 2 prises de 9h minimum

Références : MobiQual, OMEDIT

ATD : Antidépresseur ; AE : Antiépileptique ; IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Interactions médicamenteuses

- x Opium *ou* codéine *ou* tramadol **+ dérivés morphiniques ou benzodiazépines** → risque majoré de dépression respiratoire → À prendre en compte
- x Opium *ou* codéine *ou* tramadol *ou* morphine et dérivés **+ alcool** → majoration de la sédation → Association déconseillée
- x Opium *ou* codéine *ou* tramadol *ou* morphine et dérivés **+ mdcs dépresseurs du SNC** (antidépresseurs ou antihistaminiques sédatifs, anxiolytiques ou hypnotiques, neuroleptiques) → majoration de la dépression centrale → À prendre en compte
- x Tramadol *ou* duloxétine/venlafaxine **+ IMAO** → risque de syndrome sérotoninergique → CI
- x Tramadol **+ mdcs sérotoninergiques** (antidépresseurs, lithium, fentanyl, triptans ···) → risque de syndrome sérotoninergique → À prendre en compte
- x Duloxétine/venlafaxine **+ mdcs sérotoninergiques** (tramadol, lithium, fentanyl, triptans ···) → risque de syndrome sérotoninergique → À prendre en compte

Conseils et Mesures hygiéno-diététiques

- ✓ Explication du traitement et de ses possibles **effets indésirables** au patient

⇨ **OBSERVANCE**

- ✓ Déconseiller :

AUTOMEDICATION

Paracétamol peut être *masqué* dans certains médicaments

- ✓ Prévention de la constipation liée aux opioïdes :

Laxatif osmotique	Alimentation équilibrée *légumes, céréales complètes, légumineuses*	Hydratation suffisante	Activité physique régulière *adaptée à la douleur*

- ✓ Éviter forme effervescente des comprimés *(quantité notable de sodium)*

Médicaments nécessitant une adaptation de posologie

❒ Fonction rénale

Molécules	IR modérée 59 ≥ DFG ≥ 30	IR sévère 30 > DFG ≥ 15
Paracétamol	*Maximum 3 g/j et intervalle de 8h entre les prises*	
Aspirine et AINS	✗	CI
Paracétamol + opium (LAMALINE®, IZALGI®)	*Intervalle de 8h minimum entre les prises*	
Paracétamol + codéine (CODOLIPRANE®, DAFALGAN CODEINE®)	✗ *Intervalle de 8h minimum entre les prises*	
Paracétamol + tramadol (IXPRIM®, ZALDIAR®)	*Intervalle allongé entre les prises*	
Opioïdes de palier III	✗	
Venlafaxine		✗
Duloxétine		CI
Gabapentine, Prégabaline	✗	

DFG en mL/min/1,73m²
✗ : adaptation de la posologie*
**voir RCP du médicament*
CI : contre-indication

❒ Fonction hépatique

Molécules	IH
Paracétamol *(et associations)*	✗ si IH légère à modérée CI si IH sévère
Tramadol	CI si IH sévère
Morphine	
Oxycodone	
Duloxétine	CI

IH : Insuffisance hépatique

Surveiller

- ➥ les **effets indésirables** du traitement antalgique
- ➥ la **fonction rénale** et la **fonction hépatique** du patient
- ➥ l'**observance**

Conclusion

Comme l'a montré ce travail, la prise en charge de la personne âgée est complexe et nécessite une attention particulière portée à chaque individu.

Même si l'étude des recommandations est un pilier de référence, l'expertise et l'expérience du pharmacien permettent de s'adapter au patient. En effet, l'exercice officinal remet constamment en question la balance bénéfice-risque qui existe entre les écrits et le terrain.

Le sujet âgé est confronté à une pluralité de pathologies qui requiert l'intervention du médecin généraliste mais également de différents spécialistes.

L'inégalité d'accès au soin d'ordre géographique et financier concoure à une errance médicale ainsi qu'à un manque de réévaluation des traitements dans cette population. S'additionnent une dépendance physique et une altération des fonctions cognitives qui rendent d'autant plus complexe ce suivi. Il est fréquemment observé une superposition des prescriptions, ce qui majore le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables, accompagné d'un manque de clarté quant aux posologies pour le patient. L'observance étant impactée par ces différents paramètres.

Bien que les fiches mises à disposition dans cette thèse soient un outil pratique pour la profession afin d'optimiser la prise en charge de la personne âgée, une évolution évidente des recommandations dans le temps ne peut être évitée. Il convient donc au pharmacien de toujours rester informé afin de placer continuellement la qualité de vie du patient comme une priorité.

Bibliographie

1. Les gains d'espérance de vie se concentrent désormais aux âges élevés - Insee Focus - 157 [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/4160025

2. Manuel de néphrologie CUEN 2018 - 23 Rein du sujet âgé.

3. Guide du parcours de soins - Maladie rénale chronique de l'adulte, HAS février 2012.

4. de Santé HA. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Bio Trib Mag [Internet]. déc 2011 [cité 21 mars 2021];41(1):6-9. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s11834-011-0067-3

5. Olivier Hanon CJ. Prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées. Frison-Roche. 2018.

6. Le Moniteur des Pharmacies - Cahier du n°3267 du 30 mars 2019.

7. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet J-P, Emeriau J-P, Fauchier L, et al. Consensus d'experts de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et de la Société Française de Cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. Rev Gériatrie. 2013;29.

8. Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraph_58691

9. Résumé des Caractéristiques du Produit - ELIQUIS, Base de donnée publique des médicaments.

10. Résumé des Caractéristiques du Produit - PRADAXA, base de donnée publique des produits de santé.

11. Résumé des Caractéristiques du Produit - XARELTO, ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315725.htm

12. Bon usage du médicament : fibrillation auriculaire non valvulaire, quelle place pour les anticoagulants oraux ? - HAS Juillet 2013, MAJ Mai 2018.

13. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R

14. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R

15. Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R

16. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

17. C. Lambert CH. Utilisation des traitements anticoagulants chez le sujet âgé - Cardiogériatrie. 2016.

18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J [Internet]. 7 oct 2016 [cité 5 oct 2020];37(38):2893-962. Disponible sur: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210

19. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - ANSM. déc 2018;2.

20. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.

21. Perrine L, Blacher. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE : PRÉVALENCE, TRAITEMENT ET CONTRÔLE EN 2015 ET ÉVOLUTIONS DEPUIS 2006. 2018;10.

22. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. JAMA. 27 juill 2005;294(4):466-72.

23. Soler CF, Ehret G, Pechère-Bertschi A. Dépistage et prise en charge de l'hypertension artérielle chez la personne âgée. :6.

24. Gériamed - Adapter la prescription et l'administration des médicaments à la personne âgée - OMEDIT / ARS Poitou-Charentes. 2016.

25. Blanc A. Accompagner le patient hypertendu - Le Moniteur des pharmacies, Formation. janv 2017;(3159):16.

26. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. 2018;8.

27. Archambeaud F, Fougere É. Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. Actual Pharm [Internet]. déc 2017;56(571):42-6. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370017304111

28. pharmacies.fr LM des. La personne âgée - Le Moniteur des Pharmacies n° 3173 du 15/04/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacie.fr [Internet]. [cité 14 août 2019]; Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3173/la-personne-agee.html

29. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques [Internet]. oct 2017 [cité 15 août 2019];11(6):577-93. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255717301396

30. Résumé des Caractéristiques du Produit - Répaglinide [Internet]. 2015 [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0272234.htm

31. E.Tellier, P. Charpiot, E. Tonneau-Pflug, B. Guillet, D.Jourdheuil, E. Lamy, P. Piccerelle, H. Portugal, C. Fersing. Diabétologie - Les complications du diabète. 2016.

32. Lecoffre C. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006 / LDL cholesterol in adults in metropolitan France : mean concentration, awareness and treatment in 2015, and trends since 2006. :9.

33. Mathilde DE FRANCESCO. Prise en charge des dyslipidémies chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Évaluation de la prescription des statines et de l'exploration des anomalies lipidiques chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique : comparaison des pratiques aux recommandations françaises. 2018.

34. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins, and longevity from age 70 to 90 years. J Am Med Dir Assoc. déc 2013;14(12):883-8.

35. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham

Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. JAMA [Internet]. 11 juill 2001 [cité 24 nov 2019];286(2):180-7. Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193997

36. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, AFSSAPS 2005 [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/recommandations/AFSSAPS_2005_Dyslipemies.pdf

37. Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Charrière S, Cariou B, Durlach V, et al. GROUPE DE TRAVAIL COMMISSIONNÉ PAR LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE), LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE (SFD), LA NOUVELLE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ATHÉROSCLÉROSE (NSFA). 2016;66:15.

38. Ferrières J. Les recommandations de 2016 de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge des dyslipidémies. Presse Médicale [Internet]. juill 2017 [cité 24 nov 2019];46(7-8):688-96. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498217301148

39. Catapano et al. - 2016 - 2016 ESCEAS Guidelines for the Management of Dysl.pdf.

40. Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, Steg PG, Pariente A. Real-Life Benefits of Statins for Cardiovascular Prevention in Elderly Subjects: A Population-Based Cohort Study. Am J Med [Internet]. 1 juin 2019 [cité 27 oct 2019];132(6):740-748.e7. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934319300622

41. Synthèse : efficacité et efficience des hypolipémiants ; une analyse cantrée sur les statines - HAS 2010 [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf

42. Résumé des caractéristiques du produit - ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64713742&typedoc=R

43. Résumé des caractéristiques du produit - SIMVASTATINE TEVA 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61411685&typedoc=R

44. Résumé des caractéristiques du produit - FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66946962&typedoc=R

45. Résumé des caractéristiques du produit - ATORVASTATINE TEVA SANTE 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66331392&typedoc=R

46. Résumé des caractéristiques du produit - PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62046218&typedoc=R

47. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#

48. Résumé des Caractéristiques du Produit - BEFIZAL 200 mg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0302345.htm

49. Résumé des Caractéristiques du Produit - CIPROFIBRATE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0238955.htm

50. Résumé des caractéristiques du produit - FENOFIBRATE TEVA SANTE 67 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69196658&typedoc=R

51. Résumé des Caractéristiques du Produit - LIPUR 450 mg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263997.htm

52. Résumé des Caractéristiques du Produit - EZETROL 10 mg [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254216.htm

53. Notice patient - QUESTRAN 4 g, poudre orale en sachet - Base de données publique

des médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65691327&typedoc=N

54. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0

55. Les dyslipidémies - Le Moniteur des pharmacies, cahier 2 du n°3177. mai 2017;

56. Le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre Santé 2017. santépubliquefrance.fr. 27 juin 2018;

57. Lleshi V, Bizzozzero T. La dépression du sujet âgé. Rev Médicale Suisse. 2009;5.

58. Limosin F, Manetti A, René M, Schuster J-P. Dépression du sujet âgé : données épidémiologiques, aspects cliniques et approches thérapeutiques spécifiques. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie [Internet]. 1 oct 2015 [cité 27 juill 2020];15(89):256-61. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1627483015000057

59. Joëlle FB. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Recommandation de bonne pratique, HAS Octobre 2017. 2017;380.

60. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.

61. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. Can J Psychiatry [Internet]. sept 2016 [cité 29 juill 2020];61(9):588-603. Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659276

62. Sobieraj DM, Martinez BK, Hernandez AV, Coleman CI, Ross JS, Berg KM, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(8):1571-81.

63. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry [Internet]. 1 juill 2019 [cité 9 sept 2020];6(7):601-9. Disponible sur:

https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30217-2/abstract

64. Résumé des Caractéristiques du Produit - AGOMELATINE, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0321487.htm

65. Résumé des caractéristiques du produit - EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66430942&typedoc=R

66. Résumé des Caractéristiques du Produit - DULOXETINE, ANSM [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0269029.htm

67. Résumé des caractéristiques du produit - MILNACIPRAN BIOGARAN 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67688842&typedoc=R

68. Résumé des caractéristiques du produit - CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE) MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68837972&typedoc=R

69. Résumé des Caractéristiques du Produit - IMIPRAMINE, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218372.htm#Rcp_5_2_PropPharmacocinetique_7

70. Résumé des Caractéristiques du Produit - AMITRIPTYLINE, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213496.htm

71. Résumé des caractéristiques du produit - SURMONTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64868034&typedoc=R

72. Résumé des caractéristiques du produit - STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65411280&typedoc=R

73. Résumé des caractéristiques du produit - DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur:

http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60160707&typedoc=R

74. Résumé des caractéristiques du produit - ESCITALOPRAM BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68770687&typedoc=R

75. Résumé des caractéristiques du produit - FLUVOXAMINE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63927049&typedoc=R

76. Résumé des Caractéristiques du Produit - MARSILID, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0159589.htm

77. Résumé des Caractéristiques du Produit - MIANSERINE, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227368.htm

78. Résumé des caractéristiques du produit - MIRTAZAPINE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66402996&typedoc=R

79. Résumé des Caractéristiques du Produit - MOCLAMINE, ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0149103.htm

80. Résumé des caractéristiques du produit - PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60935279&typedoc=R

81. Résumé des caractéristiques du produit - SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69388669&typedoc=R

82. Résumé des Caractéristiques du Produit - SERTRALINE, ANSM [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224134.htm

83. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. :60.

84. Perivier S, Mendes A, Nobari BH, Ammane H, Cervena K, Perrig S, et al. Approche

pratique de l'insomnie en gériatrie : de la plainte au traitement. Rev Médicale Suisse. 2015;6.

85. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

86. Affections psychiatriques de longue durée, troubles anxieux graves - HAS, Juin 2007.

87. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire - Hautes autorité de santé. juin 2015;

88. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie

89. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. CNS Drugs. 2003;17(11):825-37.

90. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. Drugs Aging. 2018;35(6):493-521.

91. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, ANSM Décembre 2018.pdf.

92. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte, HAS Juin 2009.pdf.

93. Daumas A, Garros E, Mendizabal H, Gayet S, Bernard F, Bagnères D, et al. Impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons à l'hôpital. Rev Médecine Interne [Internet]. août 2018 [cité 16 mars 2020];39(8):618-26. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866318300882

94. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons - HAS Commission de la Transparence. nov 2020;

95. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? Rev Médecine Interne [Internet]. août 2012 [cité 13 juill 2020];33(8):439-45. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866311012847

96. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol [Internet]. 1 avr 2016 [cité 14 juill 2020];73(4):410. Disponible sur: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.4791

97. HUMBERT A. Prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons : étude de la prévalence chez les patients de plus de 75 ans hospitalisés en traumatologie au CHU de la Timone, et dans une officine périurbaine. Aix-Marseille Université; 2019.

98. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2007 [cité 14 juill 2020];25(1):39-46. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2006.03171.x

99. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons: Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician [Internet]. 1 mai 2017 [cité 15 juill 2020];63(5):e253-65. Disponible sur: https://www.cfp.ca/content/63/5/e253

100. Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte, Afssaps - novembre 2007.

101. Résumé des Caractéristiques du Produit - Lansoprazole, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225901.htm

102. Résumé des Caractéristiques du Produit - Oméprazole, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0172765.htm

103. Résumé des Caractéristiques du Produit - Esoméprazole, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206444.htm

104. Résumé des Caractéristiques du Produit - Pantoprazole, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194918.htm

105. Résumé des Caractéristiques du Produit - Rabéprazole, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218775.htm

106. Résumé des Caractéristiques du Produit - GAVISCON, Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0210802.htm

107. OMéDIT Centre - Pratiques et usages - Médicaments - Voies digestives et métabolisme

[Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/pratiques-et-usages,573,1235.html?TSC_searchTerm=M%C3%A9dicaments&TSC_mode=catalog

108. Recommandations pour la Pratique Clinique : Prise en charge de la constipation - Société Nationale Française de Colo-Proctologie. 2016;

109. M-C Jacques. Constipation du sujet âgé : quelles spécificités. nov 2014;

110. Coffin B. Constipation chronique iatrogène. 2014;5.

111. Recommandations Constipation de l'adulte - VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

112. Résumé des Caractéristiques du Produit - NORMACOL LAVEMENT, ANSM [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0267637.htm

113. Diététique sur la constipation - SNFGE, CREGG.

114. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problematiques. :52.

115. BELLOIR, ALIX, RUAULT. La douleur chez la personne âgée - MobiQual. 2013;28.

116. Prise en charge de la douleur chronique chez la personne âgée - Comissions douleur et gériatrie, OMEDIT. 2018.

117. Résumé des Caractéristiques du Produit, IXPRIM - ANSM [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0307412.htm

118. Utilisation des opioides chez la personne âgée - MobiQual. 2013;

119. Les douleurs neuropathiques chez le sujet âgé - MobiQual. 2013;

120. Traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte - OMEDIT. Pain [Internet]. déc 2010 [cité 23 nov 2020];94(2):149-58. Disponible sur: http://journals.lww.com/00006396-200111000-00006

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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