



HAL
open science

Interactions médicamenteuses chez les patients âgés insuffisants rénaux chroniques avancés : étude préliminaire sur la cohorte “ Parcours de Soins des Personnes Âgées ”

Anthony Devaux

► **To cite this version:**

Anthony Devaux. Interactions médicamenteuses chez les patients âgés insuffisants rénaux chroniques avancés : étude préliminaire sur la cohorte “ Parcours de Soins des Personnes Âgées ”. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04106452

HAL Id: dumas-04106452

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04106452>

Submitted on 25 May 2023

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 - ShareAlike 4.0 International License

Thèse
pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 14 octobre 2022

Par Anthony DEVAUX

Interne en Pharmacie hospitalière

**Interactions médicamenteuses chez les patients âgés insuffisants
rénaux chroniques avancés : Etude préliminaire sur la cohorte «
Parcours de Soin des Personnes Âgées »**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Patrick POUCHERET – Professeur des Universités

Asseseurs :

Madame le Docteur Géraldine LEGUELINEL – Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Madame le Docteur Sarah THERET – Assistant des Hôpitaux

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Clarisse ROUX-MARSON – Praticien Hospitalier

Monsieur le Professeur Olivier MORANNE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Thèse
pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 14 octobre 2022

Par Anthony DEVAUX

Interne en Pharmacie hospitalière

**Interactions médicamenteuses chez les patients âgés insuffisants
rénaux chroniques avancés : Etude préliminaire sur la cohorte «
Parcours de Soin des Personnes Âgées »**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Patrick POUCHERET – Professeur des Universités

Assesseurs :

Madame le Docteur Géraldine LEGUELINEL – Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Madame le Docteur Sarah THERET – Assistant des Hôpitaux

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Clarisse ROUX-MARSON – Praticien Hospitalier

Monsieur le Professeur Olivier MORANNE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Remerciements

À Monsieur le Président, Mesdames et Monsieur les membres du jury,

À Monsieur le Professeur Patrick Poucheret,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Vos enseignements au cours des études me sont restés et me servent au quotidien lors de ma pratique hospitalière. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Olivier Moranne,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de diriger ma thèse. Ce fut un plaisir de réaliser ce travail et de voir votre enthousiasme qui m'a encouragé. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Clarisse Roux-Marson,

Tu es pour moi le modèle du pharmacien hospitalier par tes connaissances, ta pédagogie et ton calme. Travailler avec toi à la production avait été un réel plaisir et je suis aujourd'hui fier que tu sois ma directrice de thèse. Je souhaite te remercier pour toute l'aide que tu m'as apportée dans la réalisation de ce travail. J'espère que l'on pourra continuer à travailler ensemble. Je t'exprime mon estime et mon respect le plus profond.

À Madame le Docteur Géraldine Leguelinel,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tes enseignements et ta pédagogie sont précieux. Reçois l'expression de mon profond respect.

À Madame le Docteur Sarah Théret,

Merci Sarah de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, c'est un plaisir de travailler quotidiennement à tes côtés. Tu m'apportes énormément dans ma pratique et j'espère pouvoir te le rendre un jour. Reçois ma reconnaissance et mon profond respect.

À ma famille,

À mes grands-parents, je me rappelle des vacances à Foncirques et les jeux de société à Cavillargues. Je n'ai pas pu profiter de vous autant que je l'aurais souhaité. Je pense fort à vous et j'imagine que vous auriez été fiers de moi.

À mes parents, merci de l'éducation que vous m'avez donnée, l'amour pour les sciences et les gens. Vous m'avez soutenu pendant toutes ces années et aujourd'hui, j'espère vous rendre fier, vous méritez une grande partie de cette réussite. Merci Maman, merci Papa !

À mes frères, sœur et leurs conjoints, Geoffroy, Florian, Sylvain, Céline, mes meilleurs souvenirs d'enfance sont ceux où vous êtes tous présents. J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de ce que je suis devenu. **Emilie et Cédric,** vous faites également partie de la famille depuis longtemps déjà et une partie du mérite vous reviens également. Merci pour tout.

À mes neveux et nièces, vous grandissez beaucoup trop vite à mon goût, vous êtes des enfants intelligents et je n'ai aucun doute sur votre future réussite. Votre Tonton (touftouf) qui vous aime.

À Isabelle et Marcel, je souhaite vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. D'aussi loin que je me souviens, vous n'étiez jamais bien loin et je sais que vous avez suivi mon parcours et pour cela aussi je vous en remercie.

À Tatie et Tonton d'Oléron, merci beaucoup pour votre accueil sur Oléron, les parties de pêches et surtout votre gentillesse et joie de vivre. Je sais que vous suivez ce que je deviens avec intérêt et j'espère que ce travail vous rendra fier !

À Anne-Claude et José, merci pour votre accueil au sein de votre famille et votre gentillesse.

À Elise, tu partages ma vie depuis 6 ans déjà, j'ai pourtant l'impression que ce n'est que le début et que de belles choses nous attendent. Merci de me soutenir et me faire rire au quotidien, de m'apporter ton amour et ton aide quand j'en ai le plus besoin. Pour tout cela, je ne pourrai jamais te remercier assez, je t'aime.

À tous les autres membres de ma famille, j'ai une pensée pour vous.

À mes amis,

À Benjamin, Marc et Hugo, nos aventures au lycée semblent loin mais pour moi, c'est comme si c'était hier ! Nos parties de Warcraft et les soirées films me manquent et c'est avec plaisir qu'on remet ça. Merci pour tout les bros !

À Simon, mon incroyable binôme de TP et plus encore. Je te remercie pour ta bonne humeur constante (mais pas pour tes images de nourriture à 11h sur les bancs de la fac !), on a réussi et on peut être fiers de nous ! **Et à Estelle,** qui arrive à nous supporter quand on est ensemble. Vous formez un couple formidable et je vous souhaite le meilleur.

À Emy, Jennifer, Estelle et Valentine, nos marraines. Vous nous avez montré avec brio votre vision de la vie étudiante et avez su nous accompagner pendant toutes les années à la faculté. Merci pour tout.

À Mathilde, Mathieu, Emilie, Louis, Eda, Lucas, merci pour tous les bons moments que nous avons pu partager pendant nos études mais également en dehors.

À Victorine et Camille, mes co-internes à la production à Nîmes. Malgré un déménagement forcé dans un petit bureau, on a su leur montrer ce qu'était un vrai Noël à la prod et comment résister à la première vague de Covid.

À Clara, Jessie, Mathilde, Margaux et Sarah, mes co-internes de la plateforme. C'était un régal de partager nos œuvres d'art numériques et nos potins pendant nos (nombreuses ?) pauses café.

À l'ensemble des internes que j'ai rencontré durant mon internat, je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble et notre solidarité pour les mauvais. L'entraide est notre force. Félicitations à vous pour toute la réussite que vous avez pu avoir.

À Nico et Théo, les gardes de virologie ont pris une autre dimension après votre rencontre, merci pour votre humour, culture et joie de vivre !

Aux pharmaciens, préparateurs, médecins, internes et infirmiers rencontrés durant mon internat,

Je tenais à vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté et pour avoir contribué à ma formation.

Je tiens à remercier les pharmaciens et préparateurs des CHU de Montpellier et de Nîmes que j'ai pu rencontrer et qui m'auront beaucoup appris.

Merci à mes co-internes de chirurgie orthopédique et de chirurgie digestive. C'est avec plaisir que nous avons travaillé et rigolé ensemble. Vous m'avez appris énormément sur les pathologies que vous traitez et j'espère vous avoir apporté l'équivalent sur les traitements médicamenteux.

Liste des abréviations :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

DHT : Dihydrotestostérone

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

IAM : Interaction Médicamenteuse

MPI : Médicaments Potentiellement Inappropriés

IR : Insuffisance Rénale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

CG : Cockcroft & Gault

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

Scr : Créatinine Sérique

KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

MRC : Maladie Rénale Chronique

CYP450 : Cytochromes P450

CI : Contre-Indication

AD : Association Déconseillée

PE : Précaution d'Emploi

APEC : A Prendre En Compte

PSPA : Parcours de Soins des Personnes Agées

DCI : Dénomination Commune Internationale

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

RR : Risque relatif

IMC : Indice de Masse Corporelle

TAS : Tension Artérielle Systolique

NYHA : *New-York Heart Association*

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

IRB : *Institutional Review Board*

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

ARA2 : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine 2

AHC : Anti-Hypertenseur d'action Centrale

SNC : Système Nerveux Central

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AOD : Anticoagulant Oral Direct

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ECG : Electrocardiogramme

AVK : Anti-Vitamine K

Table des matières

| | |
|------------------------------------------------------------|----|
| I – Introduction..... | 17 |
| I – 1) Sujets âgés..... | 17 |
| I – 1 – A) Définition..... | 17 |
| I – 1 – B) Données démographiques | 17 |
| I – 1 – C) Modifications physiologiques..... | 19 |
| I – 1 – C – a) Système cardiovasculaire | 19 |
| I – 1 – C – b) Système pulmonaire..... | 20 |
| I – 1 – C – c) Système musculosquelettique..... | 20 |
| I – 1 – C – d) Système gastro-intestinal | 21 |
| I – 1 – C – e) Système endocrinien | 22 |
| I – 1 – C – f) Système nerveux | 22 |
| I – 1 – C – g) Système génito-urinaire | 23 |
| I – 1 – D) Modifications pharmacocinétiques | 25 |
| I – 1 – E) Polymédication | 26 |
| I – 1 – F) Médicaments potentiellement inappropriés | 27 |
| I – 2) Maladie rénale..... | 27 |
| I – 2 – A) Physiologie de la fonction rénale | 27 |
| I – 2 – B) Outils d'estimation du DFG | 29 |
| I – 2 – C) Insuffisance rénale aiguë..... | 31 |
| I – 2 – D) Maladie rénale chronique | 32 |
| I – 2 – E) Transplantation rénale | 34 |
| I – 2 – F) Epuración extra-rénale..... | 34 |
| I – 2 – G) CKD: A Call for an Age-Adapted Definition | 35 |
| I – 3) Interactions médicamenteuses | 35 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I – 3 – A) Interactions pharmacocinétiques | 35 |
| I – 3 – A – a) Absorption | 36 |
| I – 3 – A – b) Distribution..... | 36 |
| I – 3 – A – c) Métabolisation..... | 36 |
| I – 3 – A – d) Elimination..... | 37 |
| I – 3 – B) Interactions pharmacodynamiques | 37 |
| I – 3 – C) Classification et outils de détection des interactions médicamenteuses..... | 37 |
| I – 3 – D) Conséquences cliniques | 38 |
| I – 3 – E) Conséquences économiques | 39 |
| I – 4) Cohorte Parcours de Soins des Personnes Agées | 39 |
| II – Objectifs..... | 41 |
| II – 1) Principal..... | 41 |
| II – 2) Secondaire..... | 41 |
| III – Population et méthode | 41 |
| III – 1) Schéma de l'étude..... | 41 |
| III – 2) Cohorte..... | 41 |
| III – 3) Recueil des données..... | 42 |
| III – 4) Critères de jugement..... | 45 |
| III – 4 – A) Critères principaux | 45 |
| III – 4 – B) Critères secondaires | 45 |
| III – 5) Analyse des résultats..... | 45 |
| III – 6) Statistiques | 46 |
| IV - Résultats..... | 47 |
| IV – 1) Description des interactions médicamenteuses..... | 47 |
| IV – 2) Description des interactions médicamenteuses par système d'organe..... | 49 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| IV – 2 – A) Interactions à impact clinique élevé | 49 |
| IV – 2 – B) Interactions à impact clinique faible | 50 |
| IV – 3) Description des interactions médicamenteuses par affection | 51 |
| IV – 3 – A) Interactions à impact clinique élevé | 53 |
| IV – 3 – B) Interactions à impact clinique faible | 53 |
| IV – 4) Description des médicaments concernés par les interactions | 53 |
| IV – 4 – A) Interaction à impact clinique élevé..... | 53 |
| IV – 4 – A – a) Interactions contre indiquées | 53 |
| IV – 4 – A – b) Interactions avec associations déconseillées..... | 54 |
| IV – 4 – B) Interaction à impact clinique faible | 57 |
| IV – 4 – B – a) Interactions avec précautions d’emploi | 57 |
| IV – 4 – B – b) Interactions à prendre en compte | 64 |
| V – Discussion..... | 73 |
| V – 1) Comparaison à la littérature internationale | 73 |
| V – 2) Interactions cliniquement significatives | 74 |
| V – 2 – A) Associations contre-indiquées | 74 |
| V – 2 – B) Associations déconseillées | 75 |
| V – 3) Interactions à impact clinique faible..... | 77 |
| V – 3 – A) Associations avec précautions d’emploi | 77 |
| V – 3 – B) Associations à prendre en compte | 77 |
| V – 4) Médicaments potentiellement inappropriés..... | 79 |
| V – 5) Forces et limites de l’étude..... | 79 |
| V – 5 – A) Forces de l’étude..... | 79 |
| V – 5 – B) Limites de l’étude..... | 79 |
| V – 6) Rôle du pharmacien | 80 |

| | |
|----------------------------------|----|
| VI - Conclusion..... | 81 |
| Références bibliographiques..... | 82 |

Table des illustrations

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Schéma des états de santé d'après Buchner et al. Age Ageing 25:386-91, 1996 | 17 |
| Figure 2 : Pyramide des âges en 2020 et estimation de la pyramide des âges en 2070 selon l'Insee | 19 |
| Figure 3 : Pourcentage de la perte de masse et de force musculaire en fonction de l'âge dans une population d'hommes, d'après Ferrucci et al. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 67, 13–16, 2012..... | 20 |
| Figure 4 : Courbes de réponse à la commande verbale chez des patients d'âge différent en fonction des taux plasmatiques en Midazolam, d'après Jacobs JR et al. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. Anesth Analg 1995;8 .. | 23 |
| Figure 5 : Schéma comparant l'anatomie normale d'une prostate à l'anatomie d'une hypertrophie bénigne de la prostate | 24 |
| Figure 6 : Schéma anatomique d'un néphron, Radons B..... | 28 |
| Figure 7 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone, par SAMRAY A..... | 29 |
| Figure 8 : Schéma descriptif de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Revmed | 33 |
| Figure 9 : Schéma de l'étude | 47 |
| Figure 10 : Interactions médicamenteuses par niveau | 48 |
| Figure 11 : Nombre d'interactions moyennes par patient..... | 49 |
| Figure 12 : Interactions CI par système d'organe | 50 |
| Figure 13 : Interactions AD par système d'organe..... | 50 |
| Figure 14 : Interactions PE par système d'organe | 51 |
| Figure 15 : Interactions APEC par système d'organe | 51 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Evolution démographique de la population française entre 2000 et 2020 selon l'Insee | 18 |
| Tableau 2 : Estimation de l'évolution de la population française entre 2030 et 2070 selon l'Insee | 18 |
| Tableau 3 : Critères fonctionnels et structurels pour les lésions rénales aiguës et l'insuffisance rénale aiguë, d'après KDIGO 2020 | 32 |
| Tableau 4 : Classification des stades de la MRC selon Levey A.S & Coresh S. Lancet. 2012 Jan 14;379(9811):165-80..... | 33 |
| Tableau 5 : Classification de l'ANSM | 38 |
| Tableau 6 : Répartition des patients tirés au sort..... | 43 |
| Tableau 7 : Caractéristiques de la cohorte PSPA | 44 |
| Tableau 8 : Répartition des interactions médicamenteuses par niveau | 48 |
| Tableau 9 : Répartition des interactions médicamenteuses par système d'organe | 49 |
| Tableau 10 : Répartition des interactions médicamenteuses en fonction des affections causées | 52 |
| Tableau 11 : Médicaments impliqués dans les interactions CI | 53 |
| Tableau 12 : Médicaments impliqués dans les interactions AD | 55 |
| Tableau 13 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles cardiaque | 58 |
| Tableau 14 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles du métabolisme et de la nutrition..... | 59 |
| Tableau 15 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles endocriniens | 60 |
| Tableau 16 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles gastro-intestinaux | 61 |
| Tableau 17 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles hématologiques | 62 |
| Tableau 18 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles musculo-squelettiques..... | 62 |
| Tableau 19 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles vasculaires | 63 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 20 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles auriculaires et labyrinthiques..... | 64 |
| Tableau 21 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles cardiaques ... | 65 |
| Tableau 22 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles du métabolisme et de la nutrition..... | 65 |
| Tableau 23 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles du système nerveux..... | 66 |
| Tableau 24 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles endocriniens | 67 |
| Tableau 25 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles gastro-intestinaux..... | 67 |
| Tableau 26 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles hématologiques | 68 |
| Tableau 27 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles rénaux et urinaires..... | 68 |
| Tableau 28 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles vasculaires ... | 69 |

I – Introduction

I – 1) Sujets âgés

I – 1 – A) Définition

La personne âgée revêt différentes définitions : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le sujet âgé à partir du seuil de 60ans¹, tandis que l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) le définit à partir de 65ans², et 75ans ou 65ans polypathologique pour la Haute Autorité de Santé (HAS)³. En France, l'âge seuil pour dépendre des services de gériatrie est de 75ans, organisant une prise en charge adaptée et personnalisée. En fonction des époques, des agences, des auteurs, on remarque que ces définitions évoluent, en sachant qu'il est d'autant plus difficile de placer un âge seuil alors que le vieillissement est hétérogène, avec notamment 3 états différents : la robustesse, la fragilité et la dépendance⁴. Mais également des comorbidités, des déficits et des niveaux d'autonomie différents qui sont des signes de fragilité. Néanmoins, le retour à un état de robustesse est possible (figure 1).

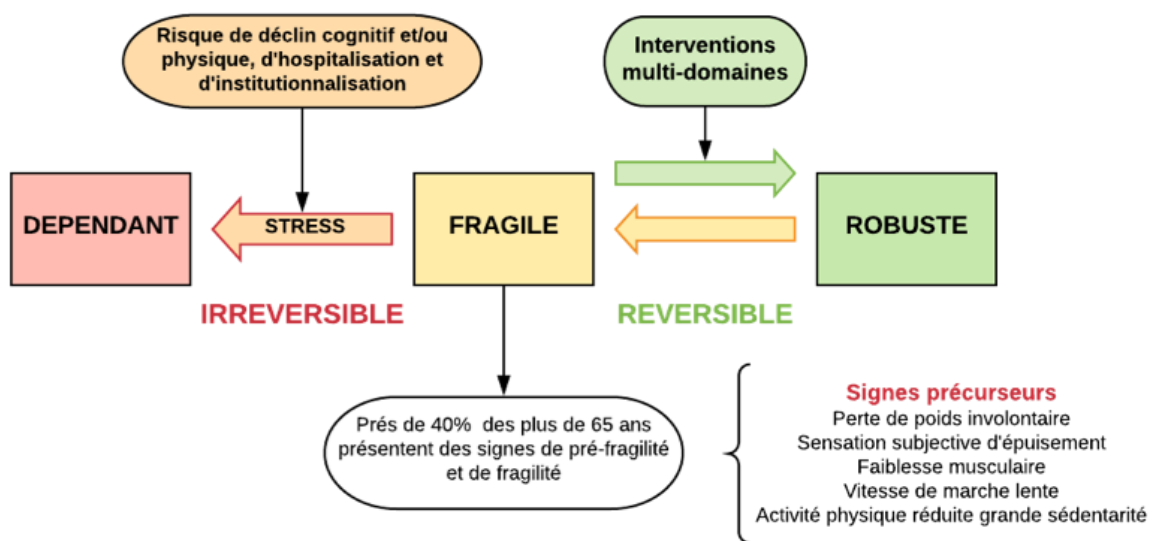


Figure 1 : Schéma des états de santé d'après Buchner et al. Age Ageing 25:386-91, 1996

I – 1 – B) Données démographiques

D'après les dernières données de l'Insee⁵, au 1^{er} janvier 2021, 20,5% de la population française avait au moins 65 ans, soit 13,75 millions d'habitants. Vingt ans auparavant, la proportion de cette tranche d'âge n'était que de 15,8%, soit 9,5 millions et une augmentation de 4,7 points, synonyme d'une augmentation constante du vieillissement de la population et des

générations issues du *baby-boom*. Pour ce qui est des plus de 75 ans, ils représentent 9,5% de la population française en 2020 (6,37 millions) contre 7,1% en 2000 (4,3 millions) (tableau 1). Selon le scénario des projections de population de l'Insee 2016 qui prend en compte le solde migratoire, le taux de fécondité et l'espérance de vie, en 2070, la France compterait 76,4 millions d'habitants⁶. Les plus de 65 ans représenteraient alors 28,7%, soit une hausse de 8,2 points en 50 ans (tableau 2).

Tableau 1 : Evolution démographique de la population française entre 2000 et 2020 selon l'Insee

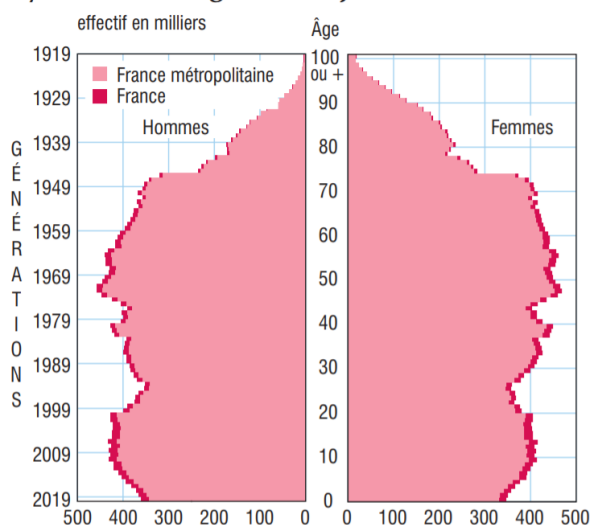
| Au 1 ^{er} janvier | Moins de 20 ans | 20 ans à 59 ans | 60 ans ou plus | dont 75 ans ou plus | Ensemble en milliers |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------------|
| France¹ | | | | | |
| 2000 | 25,8% | 53,8% | 20,4% | 7,1% | 60 508,2 |
| 2010 | 24,8% | 52,6% | 22,6% | 8,8% | 64 612,9 |
| 2020 (p) | 24,0% | 49,4% | 26,6% | 9,5% | 67 063,7 |
| p : données provisoires. | | | | | |
| 1. France hors Mayotte avant 2014 et y c. Mayotte à partir de 2014. | | | | | |

Tableau 2 : Estimation de l'évolution de la population française entre 2030 et 2070 selon l'Insee

| | Population au 1 ^{er} janvier en millions | Moins de 20 ans | 20 ans à 59 ans | 60 ans à 64 ans | 65 ans à 74 ans | 75 ans ou plus |
|------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 2030 | 70,3 | 23,0% | 47,4% | 6,2% | 11,2% | 12,2% |
| 2040 | 72,5 | 22,2% | 46,1% | 5,6% | 11,5% | 14,6% |
| 2050 | 74,0 | 22,3% | 44,9% | 5,7% | 10,8% | 16,3% |
| 2060 | 75,2 | 21,7% | 44,9% | 5,5% | 10,7% | 17,2% |
| 2070 | 76,4 | 21,3% | 44,2% | 5,8% | 10,8% | 17,9% |

De plus, les dernières études de l'espérance de vie de l'Insee de 2021 font état de 19,1 ans d'espérance chez l'homme de 65 ans, contre 16,7 en 2000, et de 23,2 ans d'espérance chez la femme de 65ans, contre 21,2 en 2000⁷. En reprenant les projections pour 2070, on remarque un allongement de la pyramide des âges vers les 100 ans et plus (figure 2).

Pyramide des âges au 1^{er} janvier 2020



Pyramide des âges en 2070



Figure 2 : Pyramide des âges en 2020 et estimation de la pyramide des âges en 2070 selon l'Insee

I – 1 – C) Modifications physiologiques

Le vieillissement entraîne des changements physiologiques de tous les systèmes d'organes de l'organisme⁸. De manière générale, il s'agit d'un lent déclin des différentes fonctions physiologiques démarrant dès la 4^{ème} décennie de vie, dont les conséquences s'accumulent jusqu'à la fin de vie. Il faut néanmoins différencier cette diminution des fonctions induites par le vieillissement, et celle provoquée par diverses pathologies pour lesquelles des traitements efficaces existent.

I – 1 – C – a) Système cardiovasculaire

Au niveau cardiovasculaire, les impacts du vieillissement sont nombreux mais on peut noter une augmentation de la pression artérielle, une augmentation de l'artériosclérose et une diminution du débit cardiaque. Les facteurs responsables sont multiples, mais les principaux sont le stress oxydatif mitochondrial, une inflammation chronique à bas bruit et la sénescence cellulaire endothéliale^{9,10}. Couplés à une régénération myocardique limitée¹⁰ par diminution quantitative en précurseurs cellulaires, la résultante est une fibrose généralisée des vaisseaux sanguins. Leur structure s'adapte à ce défaut de régénération avec un épaissement de la paroi et un remplacement de l'élastine par du collagène. La paroi devient plus rigide et moins compliant⁹. Pour maintenir l'homéostasie, l'organisme compense avec une augmentation de la tension artérielle. Les risques sont alors de développer une hypertension artérielle (HTA) ou une insuffisance cardiaque (IC) par hypertrophie.

Au final, 90% des personnes normotensives de 55 à 65 ans vont développer de l'HTA, menant à une médication dans 60% des cas¹¹ et l'IC atteint 8,4% des personnes de plus de 75 ans, avec une prévalence de 2,2% de la population générale¹².

1 – 1 – C – b) Système pulmonaire

Au sein des poumons, la capacité de régénération et de réparation des tissus pulmonaires est diminuée. Cela entraîne une diminution de l'élasticité des poumons, avec des voies respiratoires plus étroites ou fermées qui ne permettront pas un renouvellement d'air optimal au niveau des alvéoles lors d'une respiration normale. Les échanges gazeux entre le sang et l'air sont altérés, avec une tendance à une légère hypoxie. On remarquera également une diminution de l'immunité, autant innée qu'adaptée, ainsi qu'une inflammation à bas bruit, qui favorise l'apparition de pathologies aiguës (pneumonie, syndrome de détresse respiratoire) ou chroniques (bronchopneumopathie obstructive chronique)¹³.

1 – 1 – C – c) Système musculosquelettique

Concernant le système musculosquelettique, on remarque une diminution de la masse corporelle maigre due à une atrophie des cellules musculaires⁸ mais également une diminution de la force musculaire, majorée à partir de 75 ans¹⁴ (figure 3).

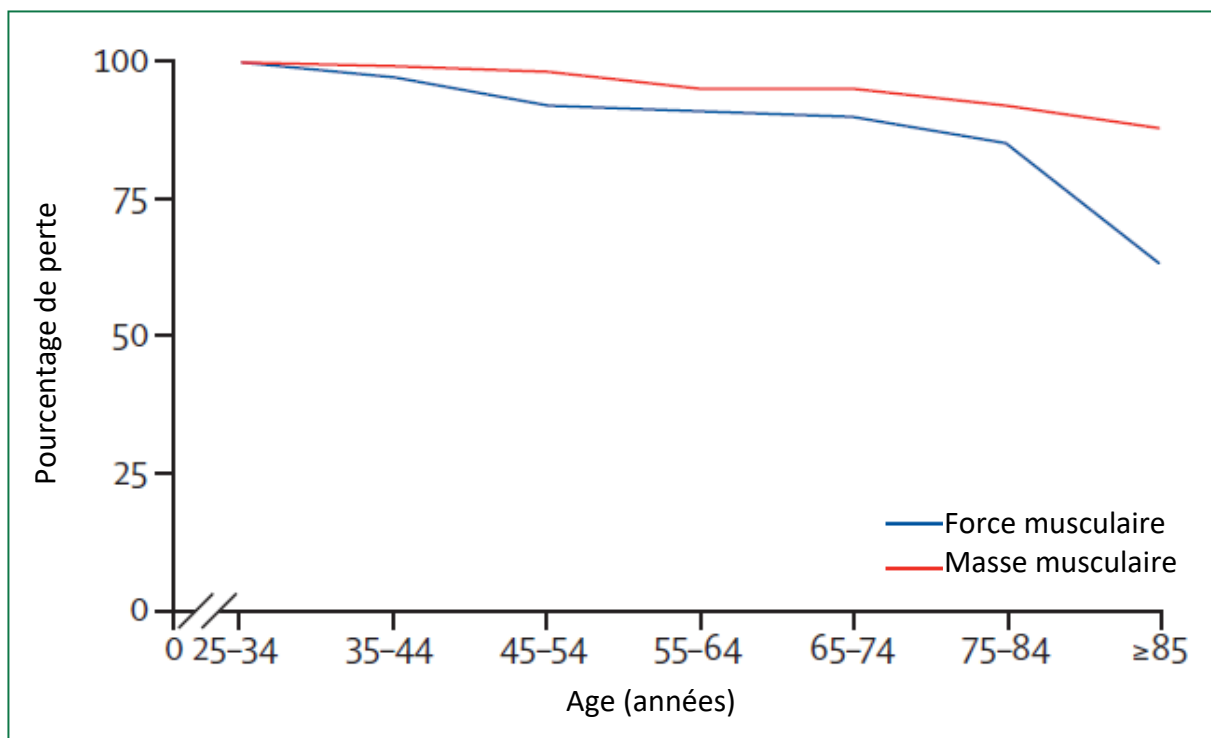


Figure 3 : Pourcentage de la perte de masse et de force musculaire en fonction de l'âge dans une population d'hommes, d'après Ferrucci et al. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 13–16, 2012

L'importance de la sarcopénie dépend de facteurs tels que les apports nutritionnels (calories, protéines et micronutriments quotidiens), de l'activité physique ou de la sédentarité, des comorbidités et de l'éventuelle iatrogénie (séjour hospitalier, prise de statines...)¹⁵. Cette perte de masse musculaire induit alors un risque majoré de chute, de fragilité, de mortalité ainsi qu'un déclin fonctionnel¹⁶. Certaines études estiment qu'entre 12 et 40% de la population gériatrique est atteinte de sarcopénie importante, en fonction de la définition employée¹⁷.

A cela s'ajoute la dégénérescence ostéoarticulaire qui s'exprime surtout sous la forme d'ostéoarthrite imputable à différents facteurs : l'augmentation du nombre de chondrocytes sénescents, le stress oxydatif, une sécrétion majorée de cytokines pro-inflammatoires et une modification dans l'expression des gènes de la régulation osseuse^{18,19}. Il en résulte une diminution quantitative et qualitative des cartilages et un remodelage osseux anarchiques prenant la forme d'ostéophytes. Les personnes atteintes sont alors sujettes à des douleurs chroniques et des limitations fonctionnelles qui vont mener à une diminution de leur activité, ainsi qu'à un retentissement social. Ainsi, on estime que la moitié de la population mondiale de plus de 65 ans est atteinte d'ostéoarthrite^{20,21}.

I – 1 – C – d) Système gastro-intestinal

Dans le système gastro-intestinal, le vieillissement va induire des modifications sur la quasi totalité du tractus digestif. Au niveau de l'œsophage, l'intensité et la fréquence des contractions péristaltiques est diminuée²². La vidange gastrique se voit également prolongée, avec un temps de vidange multiplié par deux par rapport aux sujets jeunes. On remarque également une diminution de la sécrétion d'acide gastrique et de facteur intrinsèque, induisant une diminution de la biodisponibilité du calcium, mais sans incidence sur l'absorption de la vitamine B12²². Au niveau de l'intestin grêle, on remarque une atrophie villositaire qui ne semble pas avoir de conséquences particulières sur l'absorption des nutriments²². Les changements les plus significatifs concernent la fonction hépatique, avec une atrophie de l'ordre de 20 à 40% par rapport à un sujet jeune²³. Elle entraîne une diminution de la surface du réticulum endoplasmique hépatique et de l'activité des enzymes de la métabolisation de phase 1²⁴. Face au déclin des fonctions de métabolisation du foie, la personne âgée présente donc un surrisque d'effet indésirable médicamenteux²⁴.

Néanmoins, il semblerait que le vieillissement soit sans incidence sur les fonctions pancréatiques, avec une réponse préservée à la stimulation par sécrétine et cholécystokinine²².

1 – 1 – C – e) Système endocrinien

Pour ce qui est du système endocrinien, on remarque une diminution de la sécrétion des hormones des glandes périphériques, à laquelle s'ajoute une diminution de la sensibilité des tissus pour celles-ci²⁵. C'est particulièrement le cas pour les hormones thyroïdiennes, l'insuline mais également les œstrogènes chez la femme et testostérone chez l'homme. Les conséquences de ces diminutions hormonales sont une modification des rythmes circadiens, une intolérance au glucose avec un contrôle glycémique défaillant, une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire et une perte de la masse musculosquelettique²⁵.

1 – 1 – C – f) Système nerveux

Au niveau du système nerveux, le vieillissement se traduit par des modifications de la structure, des fonctions et du métabolisme du cerveau. On remarque notamment une atrophie cérébrale, avec une capacité de mémorisation diminuée et une diminution de la matière grise. Les neurotransmetteurs sont également modifiés, avec une diminution des niveaux de dopamine et sérotonine, ce qui est associé à une diminution de la plasticité cérébrale, un déclin cérébral et de la fonction motrice. De plus, les taux de Monoamine oxydase augmentent, libérant des radicaux libres qui induisent un stress oxydatif²⁶.

La barrière hémato-encéphalique (BHE) devient également plus perméable, permettant le passage de différents médiateurs du plasma vers le cerveau, qui expliqueraient l'augmentation de la réponse inflammatoire et les dommages structurels du cerveau qui y sont associés^{27,28}. Par ailleurs, le système cérébro-artériel subit un remaniement progressif avec l'âge, avec une diminution de la perfusion sanguine des régions cérébrales les plus consommatrices en oxygène et donc une diminution des fonctions neurocognitives²⁹.

Ces modifications conduisent également à une sensibilité augmentée aux différentes molécules affectant le système nerveux central, notamment les antalgiques et les anesthésiants, sur le modèle de la figure 4³⁰.

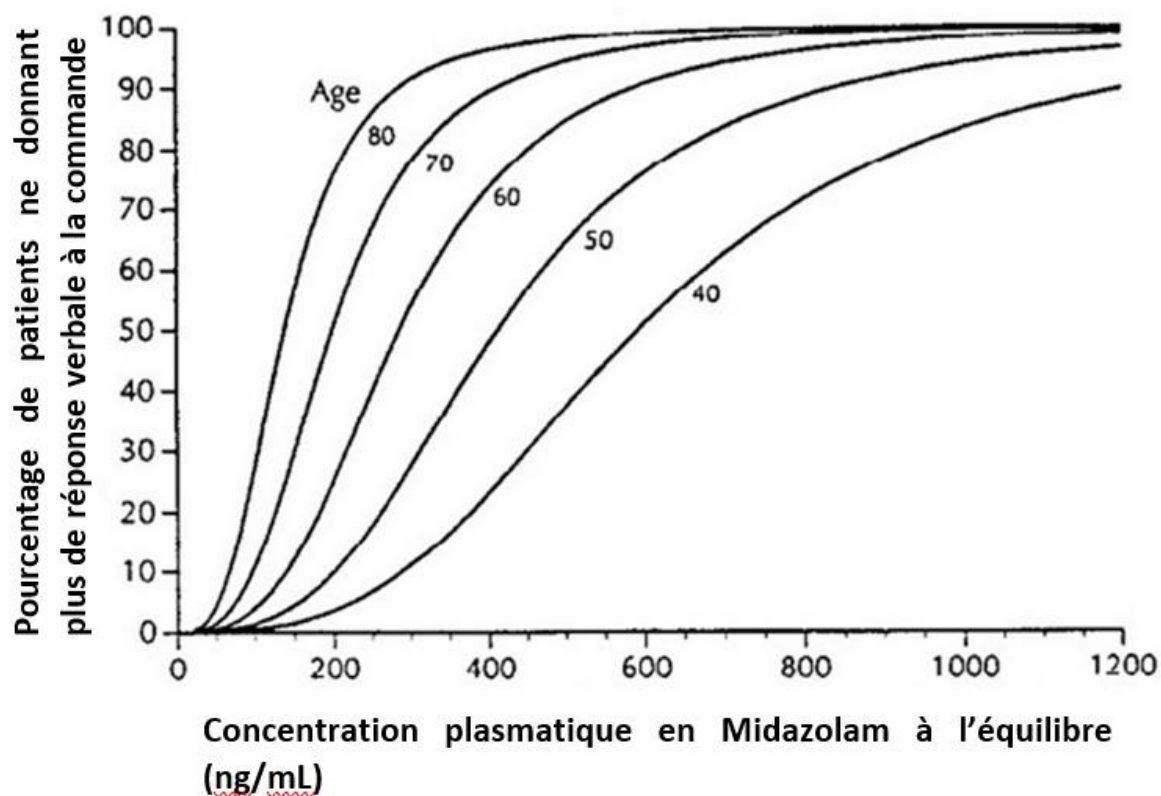


Figure 4 : Courbes de réponse à la commande verbale chez des patients d'âge différent en fonction des taux plasmatiques en Midazolam, d'après Jacobs JR et al. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg* 1995;8

I – 1 – C – g) Système génito-urinaire

Avec l'âge, la taille et le volume des reins diminuent. On estime qu'à 90 ans, la taille des reins a diminué d'environ 30% par rapport aux reins d'un adulte de 30 ans⁸. Celle-ci est corrélée avec la diminution de la fonction de filtration des reins, qui diminue avec l'âge à partir de 30 ans, et le déclin du nombre de néphrons, les sous-unités structurelles du rein chargées de cette filtration³¹. Le vieillissement a également un impact sur la fonction tubulaire, en charge de la réabsorption des électrolytes et du glucose de l'urine vers le sang⁸. Au final, ces phénomènes entraînent une limitation des capacités de dilution et de concentration des urines, ce qui peut notamment conduire aux déshydrations et aux hyponatrémies qui sont plus fréquentes avec la vieillesse⁸. Néanmoins, on ne retrouve pas forcément la symptomatologie commune des patients souffrant de maladie rénale chronique, en particulier l'albuminurie. De ce fait, un rein âgé qui a une capacité de filtration diminuée ne doit pas être assimilé à un rein pathologique³¹.

Pour ce qui est de la vessie, il a été remarqué une diminution de sa capacité de contenance, avec un volume de 500 à 600 mL chez les personnes jeunes à 250 à 600 mL chez les personnes de plus de 65 ans. De plus, la sensation du besoin d'uriner apparaît plus tardivement chez les personnes âgées, ce qui peut conduire à des incontinences par regorgement⁸.

Enfin, au niveau prostatique, plus de 90 % des patients âgés de plus de 80 ans présentent une hypertrophie bénigne de la prostate avec des degrés d'obstruction et de rétention urinaire variables. Cette hypertrophie apparaît suite à une augmentation de la concentration en dihydrotestostérone (DHT) retrouvée dans les cellules prostatiques, s'expliquant notamment par une diminution du métabolisme de la DHT, mais également par l'activation de différentes voies métaboliques qui conduisent à la production de facteurs de croissance, de facteurs inflammatoires, et l'activation de cellules souches³². La multiplication des cellules prostatiques entraîne alors son hypertrophie qui va gêner l'écoulement de l'urine depuis la vessie vers l'urètre (figure 5).

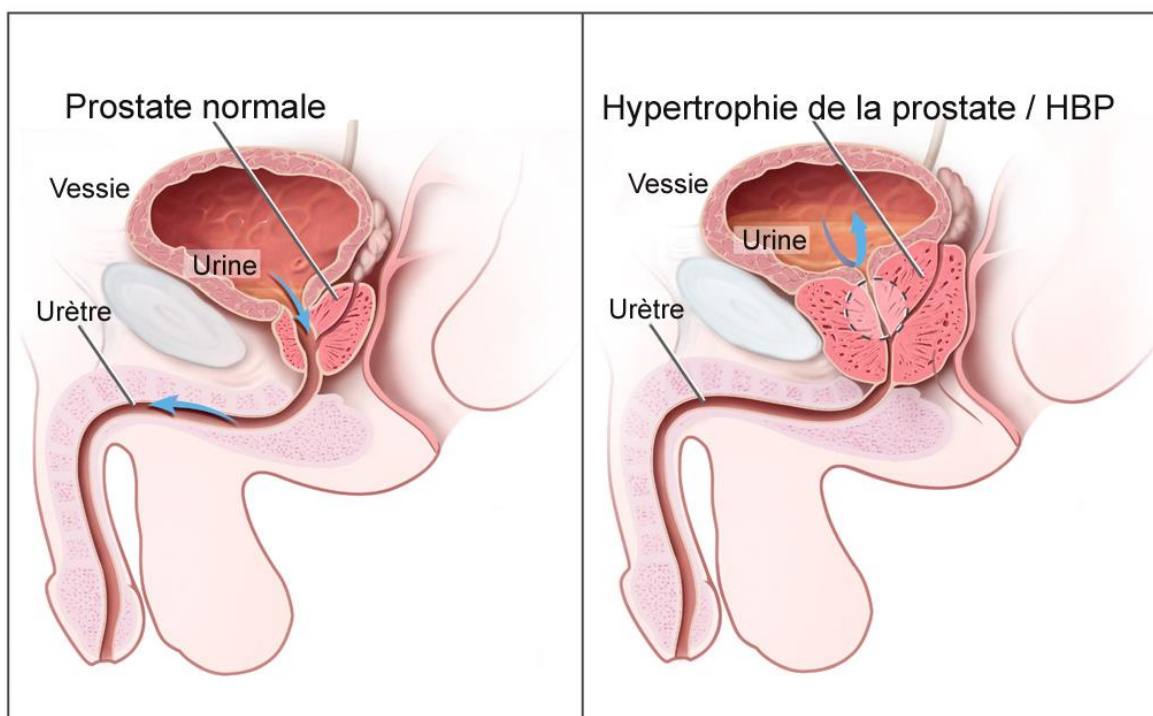


Figure 5 : Schéma comparant l'anatomie normale d'une prostate à l'anatomie d'une hypertrophie bénigne de la prostate

Toutes ces modifications des fonctions physiologiques entraînent bien évidemment un retentissement dans l'homéostasie de l'individu au fil du temps, mais également des modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques lors de la prise de traitements médicamenteux.

I – 1 – D) Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est la science qui étudie le devenir du médicament dans l'organisme des individus. Elle comprend quatre étapes qui sont l'absorption, la distribution, la métabolisation et enfin l'élimination.

Chez la personne âgée, la pharmacocinétique des médicaments est altérée par les modifications physiologiques que le vieillissement entraîne.

L'absorption est la première étape du devenir du médicament dans l'organisme³³. Par voie orale, l'absorption se fait préférentiellement au niveau de l'intestin après dissolution du médicament. Chez le sujet âgé, elle sera variable en fonction de la molécule : les molécules nécessitant une ionisation seront moins absorbées du fait de l'augmentation du pH gastrique, et les molécules lipophiles seront plus absorbées à cause d'un temps de contact plus important avec les muqueuses intestinales par rapport au sujet jeune³⁴. Cependant, l'impact du foie sur l'effet de premier passage hépatique chez la personne âgée en comparaison des adultes jeunes n'a pas été entièrement déterminé³². De manière générale, l'importance de l'absorption par voie orale des molécules semble peu modifiée mais le pic de concentration maximale dans l'organisme est retardé³⁴. Par voie transdermique toutefois, l'absorption se trouve augmentée, entraînant une augmentation dans la fréquence des effets indésirables en comparaison aux jeunes adultes³⁴. Par voie inhalée, on remarque également un temps de résidence plus élevé des molécules, notamment les anesthésiques, nécessitant alors une diminution des posologies pour atteindre un effet similaire³⁴.

La distribution correspond à la capacité de la molécule à pouvoir diffuser dans l'organisme à partir du compartiment sanguin³⁵. Chez les personnes âgées, l'eau totale de l'organisme est diminuée de 10 à 15% alors que la masse grasse augmente de 20 à 40%. Ainsi, en comparaison aux jeunes adultes, les molécules hydrophiles ont des pics plasmatiques plus élevés alors qu'ils sont diminués pour les molécules lipophiles³⁴.

Le métabolisme des molécules assuré par le foie est quant à lui diminué du fait d'une diminution de 40% du débit hépatique et par une diminution de sa masse de 25 à 30%. La demi-vie des molécules métabolisées par le foie se voit allongée : pour le fentanyl, la demi-vie est de 265 min chez l'adulte jeune contre 945 min chez le sujet âgé³⁴.

L'élimination est la dernière étape de la pharmacocinétique d'un médicament et consiste à son évacuation de l'organisme. Elle peut être biliaire pour les molécules massives et lipophiles, ou urinaire pour les molécules plus petites et hydrophiles. Chez le sujet âgé, l'addition de la diminution du métabolisme hépatique avec la diminution de la clairance rénale résulte par des demi-vies allongées de la plupart des médicaments. Les plus impactés seront les médicaments éliminés par le rein après une étape de métabolisation, puis les médicaments éliminés par le rein sous forme inchangée et enfin les médicaments éliminés par le foie dans la bile³⁴.

Il est difficile d'établir un cas général des modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée puisqu'elles vont dépendre du profil de la molécule mais également du patient, la sénescence n'affectant pas les personnes de la même façon

I – 1 – E) Polymédication

Vieillesse ne signifie pas nécessairement maladie. Toutefois, il y a une corrélation avec un risque de multimorbidité élevé, ayant pour conséquence une polymédication³⁶. Celle-ci touche un nombre croissant de patient du fait de l'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, les prises en charge multidisciplinaires.

La polymédication n'a pas de définition universelle, mais est définie par l'OMS par « l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments », en précisant qu'elle est souvent définie par l'utilisation systématique de 5 médicaments ou plus³⁷. Dans la littérature, près de 138 définitions différentes sont retrouvées, mais la définition la plus employée est effectivement l'administration de 5 ou plus médicaments quotidiennement³⁸. Certains articles font également la distinction entre polymédication appropriée et inappropriée.

En 2015, l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) estimait qu'environ 30% des plus de 75 ans prenaient au moins 10 médicaments par jour, et qu'environ 80% de cette même population en prenait au moins 5³⁹.

Les risques d'une polymédication ne sont pas anodins puisqu'elle implique une augmentation de la survenue d'effet indésirable médicamenteux (EIM), d'interaction médicamenteuse (IAM), de chutes et de la mortalité⁴⁰⁻⁴⁵. D'après une étude, chaque nouveau médicament

administré augmente le risque d'EIM de 12 à 18%⁴⁶. C'est donc au sein d'une population déjà fragilisée qu'on retrouve principalement la polymédication, avec des conséquences graves.

I – 1 – F) Médicaments potentiellement inappropriés

La polymédication augmente donc l'exposition des personnes âgées aux IEM. Si la plupart des médicaments qui leur sont prescrits visent à limiter le développement des maladies chroniques et des comorbidités, certains présentent une balance bénéfices/risques défavorables lorsqu'il s'agit de personnes âgées. Ces derniers sont alors des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) et leur utilisation doit être limitée ou adaptée au profil du patient⁴⁷. D'après une revue systématique de la littérature conduite en 2016, 43,2% des patients de plus de 60 ans vivant en maison médicalisée présentent au moins un MPI.

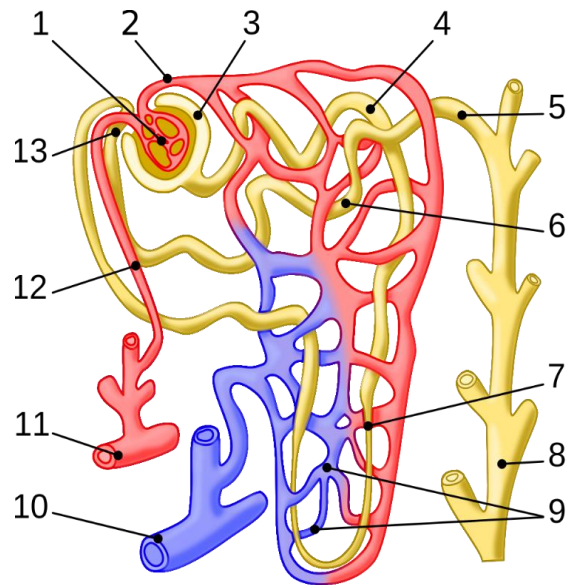
Différentes listes ont ainsi été établies à destination des professionnels de santé afin d'aider à la prescription ou à la détections de ces derniers. On peut notamment citer la liste Laroche⁴⁷ pour les pratiques médicales françaises chez les patients de plus de 75 ans ; les critères de Beers⁴⁸ de la Société Américaine de Gériatrie à destination des professionnels de santé américains ; et les critères STOPP/START⁴⁹ qui permettent la détection des MPI mais également la prescription de médicaments adaptés.

I – 2) Maladie rénale

L'insuffisance rénale (IR) se définit par la diminution du fonctionnement des reins. Ceux-ci n'assurent plus leur rôle de filtration et d'élimination des produits de dégradation de l'organisme, n'arrivent plus à contrôler l'équilibre hydrosodé et tensionnel, ni à produire les hormones et vitamines permettant la production des globules rouges⁵⁰. L'Inserm estime que 5 à 10% de la population française serait concerné par la maladie rénale et qu'environ 50% des IR sévères sont dues au diabète ou à l'hypertension⁵⁰.

I – 2 – A) Physiologie de la fonction rénale

La principale fonction du rein est de conserver l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Il est également décrit par sa capacité à filtrer le sang des divers produits de dégradation de l'organisme et des toxiques exogènes. Ces deux fonctions ont lieu principalement au niveau des néphrons qui constituent les sous-unités structurales et fonctionnelles du rein, avec environ un million de néphrons par rein. Ils sont composés d'un glomérule, d'artéριοles transportant le sang et de tubes transportant l'urine (figure 6).



Légende : 1. Glomérule, 2. Artériole efférente, 3. Capsule de Bowman, 4. Tube contourné proximal, 5. Tube collecteur, 6. Tube contourné distal, 7. Anse de Henlé, 8. Canal collecteur, 9. Capillaires péri-tubulaires, 10. Veine arquée, 11. Artère arquée, 12. Artériole afférente, 13. Appareil juxtaglomérulaire.

Figure 6 : Schéma anatomique d'un néphron, Radons B.

Le glomérule filtre le plasma sanguin des divers solutés, à l'exception des protéines et des molécules de haut poids moléculaire, pour former l'ultrafiltrat ou urine primitive. Cette dernière traversera une succession de tubes qui permettront la réabsorption et la sécrétion des différents composants de l'urine jusqu'à former l'urine terminale qui rejoindra la vessie par les uretères. Par ce mécanisme, l'organisme élimine les produits toxiques s'ils sont en trop grande quantité, et régule la composition du sang en liquide et ions⁵¹. Cette fonction de filtration du sang est évaluée chez les individus par le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui peut être estimé par des formules mathématiques.

Une autre fonction du rein est la régulation de la tension artérielle par le biais du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)⁵¹. Lors d'une diminution de la tension artérielle, les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire rénal sécrète une hormone, la rénine, qui va cliver l'angiotensinogène inactive (produite par le foie) en angiotensine I. Cette dernière, toujours inactive, sera métabolisée au niveau pulmonaire par l'enzyme de conversion en angiotensine II. Celle-ci va se fixer aux récepteurs de l'angiotensine II présents à divers endroits de l'organisme :

- Rein, entraînant une réabsorption de sodium.

- Surrénales, qui vont ensuite sécréter l'aldostérone, une hormone qui va entraîner une réabsorption de sodium en échange de l'élimination de potassium (figure 7).
- Hypothalamus qui va ensuite sécréter la vasopressine qui permet une augmentation de la tension artérielle par réabsorption d'eau au niveau rénal.

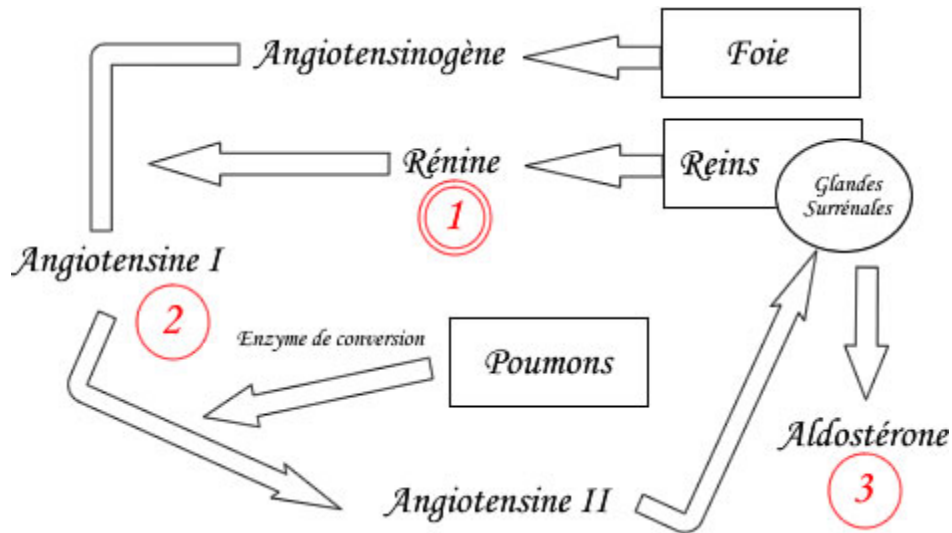


Figure 7 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone, par SAMRAY A.

Enfin, le rein exerce également une fonction de sécrétion de différentes hormones notamment l'érythropoïétine qui va stimuler la production des hématies, et la vitamine D3 par métabolisation de sa forme inactive⁵¹.

I – 2 – B) Outils d'estimation du DFG

Le DFG permet d'estimer rapidement la fonction rénale d'un sujet et permettre d'adapter les traitements médicamenteux si besoin. Plusieurs marqueurs peuvent être utilisés pour son estimation, comme la cystatine-C ou la troponine, mais le marqueur le plus courant est la créatinine sérique. Actuellement, trois formules sont utilisées pour permettre l'estimation du DFG à partir de la créatinine : Cockcroft & Gault (CG), *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) et *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

La formule de CG est la première à avoir été publiée, en 1976. Sa formule est la suivante :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{1,23 * (140 - \text{âge}) * \text{poids}}{\text{créatininémie}} * k$$

Avec: Clairance en mL/min
 Âge en années
 Poids en kilogrammes
 Créatininémie en $\mu\text{mol/L}$
 $k = 1$ pour les hommes et $k = 0,85$ pour les femmes

En comparaison avec les autres formules, elle n'estime pas directement le DFG mais la clairance de la créatinine. Du fait de son ancienneté, la plupart des études de pharmacocinétiques pour le développement des médicaments ont utilisé cette formule, et sert alors de référence pour l'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux⁵².

La créatine sérique étant dépendante de la masse musculaire de l'individu, cette formule est peu adaptée aux personnes âgées qui sont sujettes à une sarcopénie plus ou moins importante.

En 1999, Levey et al. présentent une nouvelle formule à partir de leur cohorte *Modification of Diet in Renal Disease* qui donnera le nom à la formule⁵³. Cette dernière est la suivante :

$$\text{DFG} = 170 * (\text{Créat}/88.4)^{-0.999} * \text{Age}^{-0.176} * \text{Urée}^{-0.170} * \text{Albumine}^{0.318} * (0.762 \text{ si sexe féminin}) * (1.18 \text{ si sujet noir})$$

Avec :

DFG en mL/min/1.73m²

Urée et albumine en mg/dL

Age en années

Créat en μmol/L

Devant la difficulté à devoir déterminer les différents paramètres, la même équipe simplifiera alors la formule l'année suivante⁵⁴ :

$$\text{DFG} = 186 * (\text{Créat}/88.4)^{-1.154} * \text{Age}^{-0.203} * (0.742 \text{ si sexe féminin}) * (1.212 \text{ si sujet noir})$$

Avec :

DFG en mL/min/1.73m²

Créat en μmol/mL

Age en années

Cette dernière a été établie à partir d'une cohorte plus vaste que celle de CG, à différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC). Ses avantages sont qu'elle estime le DFG plutôt que la clairance de la créatinine en s'astreignant de sa sécrétion tubulaire et qu'elle prend en compte différentes ethnies. Toutefois, en étant normalisée à une surface corporelle d'1,73m², il est nécessaire de connaître le poids et la taille de son patient pour l'appliquer dans l'adaptation des posologies. L'autre faiblesse de la formule est qu'elle a été établie à partir de patients insuffisants rénaux chroniques, l'estimation chez les patients sans IR est donc moins précise.

La dernière formule publiée est la CKD-EPI, publiée en 2009, une nouvelle fois par l'équipe de Levey, son équation est la suivante⁵⁵ :

$$\text{DFG} = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^a \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \\ \times 1,018 \text{ (si sexe = femme)}$$

Avec :

Scr : créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)

K = 62 pour les femmes et 80 pour les hommes

a = -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de *Scr/K* ou 1

max indique le maximum de *Scr/K* ou 1

Elle a été élaborée à partir des données de près de 9 000 patients puis validée sur environ 3 900. Les caractéristiques des patients étaient variées : 44% de femmes, patients avec ou sans IRC, différentes ethnies. Comme pour MDRD, elle estime directement le DFG et est normalisée à une surface corporelle de $1,73\text{m}^2$, par contre, elle est plus précise pour estimer le DFG chez les patients non insuffisants rénaux tout en restant aussi précise pour les patients avec IRC. Elle est donc de plus en plus utilisée et la HAS la recommande pour le diagnostic de l'IRC et le suivi des patients avec IRC⁵⁶.

Toutes les formules ont, malgré tout, des faiblesses communes et ne sont pas validées dans certaines populations :

- Patients de type non caucasien (le facteur de correction ethnique fourni pour l'équation n'est validé que pour la population afro-américaine) ;
- Patients âgés de plus de 75 ans ;
- Patients de poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible ;
- Patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales.

Dans ces situations, le résultat de l'estimation du DFG à l'aide de ces formules est à envisager avec précautions, le risque étant de diagnostiquer une IR à tort.

I – 2 – C) Insuffisance rénale aiguë

L'IR aiguë (IRA) se définit par une diminution brutale du DFG, une augmentation des déchets azotés dans le plasma (urée, créatinine) et une oligurie, pour une durée inférieure à 3 mois. Les conséquences sont essentiellement cardio-vasculaires avec des troubles hydroélectrolytiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme.

Les récentes conférences de consensus de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2020 ont permis d'établir une harmonisation et d'ajouter la notion de lésions rénales aiguës de la façon suivante (tableau 3)^{57,58} :

Tableau 3 : Critères fonctionnels et structurels pour les lésions rénales aiguës et l'insuffisance rénale aiguë, d'après KDIGO 2020

| | Lésion rénale aiguë | Insuffisance rénale aiguë |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durée | <7jours | ≤3mois |
| Critères fonctionnels | Augmentation de la créatinine sérique >50% sur 7jours Ou Augmentation de la créatinine sérique de 3mg/L sur 2 jours Ou Oligurie pendant plus de 6 heures | Lésion rénale aiguë Ou DFG < 60mL/min/1,73m ² Ou Diminution du DFG de plus de 35% Ou Augmentation de la créatinine sérique de plus de 50% |
| | | Et/ou |
| Critères structurels | Non défini | Albuminurie, hématurie ou pyurie |

Les causes sont multiples mais séparées en 3 catégories :

- Insuffisance pré-rénale ou fonctionnelle (55% des cas)
- Insuffisance rénale ou organique (40% des cas)
- Insuffisance post-rénale ou obstructive (5% des cas)

Les causes les plus fréquentes sont les hypovolémies, notamment post-opératoires et chocs septiques, les glomérulonéphrites, les vascularites, les pyélonéphrites et les néphropathies interstitielles⁵⁷.

I – 2 – D) Maladie rénale chronique

L'IRC se distingue de l'IR aiguë par son caractère progressif et irréversible. Elle se définit par la présence depuis plus de trois mois⁵⁹ :

- D'un DFG estimé inférieur à 60mL/min/1,73m²
- Et/ou une anomalie rénale morphologique ou histologique cliniquement significative
- Et/ou une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine faisant suite à une atteinte rénale

La maladie rénale chronique (MRC) est également classée selon différents stades de sévérité présentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Classification des stades de la MRC selon Levey A.S & Coresh S. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80.

| Stade | DFG estimé (mL/min/1,73m ²) | Définition |
|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | ≥ 90 | MRC avec DFG conservé ou augmenté |
| 2 | 60 – 89 | MRC avec DFG peu diminué |
| 3a | 45 – 59 | IRC légère-moderée |
| 3b | 30 – 44 | IRC modérée-sévère |
| 4 | 15 – 29 | IRC sévère |
| 5 ou 5D | < 15 ou dialyse | IRC terminale |

Toutefois, la maladie rénale chronique n'affecte pas seulement la fonction de filtration du rein. On remarquera également des troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux caractérisés par des concentrations plasmatiques anormales en calcium, phosphore, vitamine D3 et hormones parathyroïdiennes. En effet, le rein ne réalise plus la dernière métabolisation de la vitamine D pour la rendre active. Ce déficit en vitamine D3 active entraîne une diminution de l'absorption du calcium, la parathyroïde relargue alors un excès d'hormones qui mobilise le calcium et le phosphore à partir des os en augmentant la résorption osseuse (figure 8).

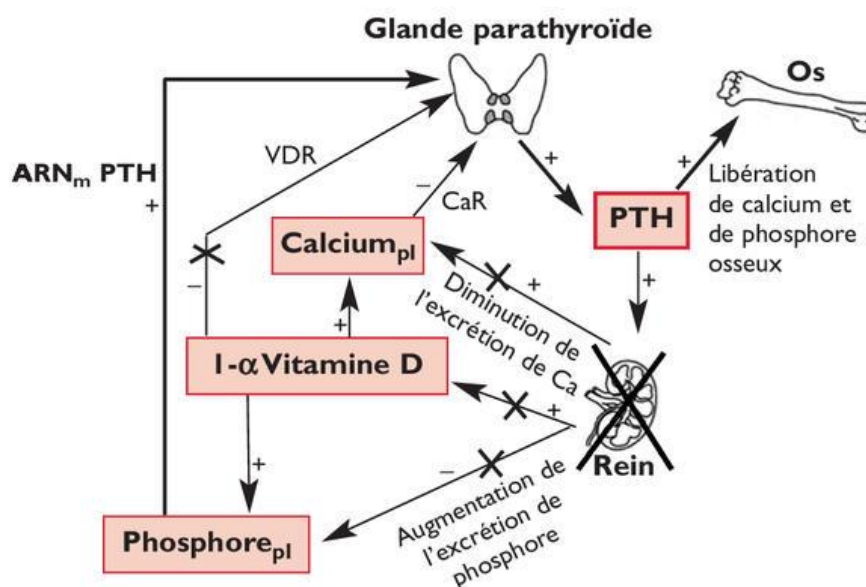


Figure 8 : Schéma descriptif de l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale chronique. *Revmed*

Une des complications majeures de la maladie rénale chronique est le syndrome néphrotique. Il est défini par le passage en grande quantité d'albumine et d'autres protéines sériques vers l'urine. Cette manifestation traduit alors des lésions glomérulaires empêchant la filtration correcte du sang par le rein⁵⁹.

Lorsque les produits de dégradation de l'organisme s'accumulent, car la fonction rénale est trop altérée, les solutions actuellement disponibles sont la transplantation rénale ou l'épuration extra-rénale.

I – 2 – E) Transplantation rénale

La transplantation rénale reste le traitement de choix car elle permet d'améliorer la survie et la qualité de vie, avec 50% des greffons encore fonctionnels après 14 ans. La contrepartie est la prise quotidienne nécessaire d'un traitement immunosuppresseur qui peut être responsable de complications, notamment infectieuses. De plus, les patients peuvent être amenés à une longue attente avant une greffe puisque chaque année, environ 20% des patients sur la liste sont greffés⁵⁰.

Malgré son coût important, la transplantation permet néanmoins des économies puisqu'elle est moins coûteuse qu'une obligation de dialyse à vie⁶⁰.

I – 2 – F) Epuration extra-rénale

L'épuration extra-rénale consiste à suppléer le travail de filtration du rein par l'utilisation d'une membrane naturelle (péritoine) ou artificielle (dialyseur) pour éliminer l'excès de liquide et de déchets dans le sang du patient. Les techniques les plus courantes aujourd'hui sont la dialyse péritonéale et l'hémodiafiltration.

La dialyse péritonéale consiste à injecter un liquide artificiel, le dialysat, entre les deux feuillets du péritoine du patient et le laisser en stase pendant plusieurs heures. Les déchets de l'organisme vont diffuser à travers le péritoine pour rejoindre le dialysat et, par effet osmotique, l'excédent d'eau sera attiré vers le dialysat. A la fin de la dialyse, le dialysat est récupéré puis éliminé⁶¹.

L'hémodiafiltration associe l'hémodialyse et l'hémofiltration. Le sang du patient, via une circulation extra-corporelle, passe à travers une membrane qui sépare le sang du dialysat, permettant l'élimination des déchets du métabolisme et l'excédent d'eau par diffusion et

convection. Le sang hémodiafiltré est ensuite réinjecté au patient, avec ajout d'un liquide de substitution pour compenser les pertes liquidiennes⁶².

Ces deux méthodes nécessitent d'être réalisées plusieurs fois par semaine, impliquant un coût économique mais également une perte dans la qualité de vie du patient.

I – 2 – G) CKD: A Call for an Age-Adapted Definition

Les classifications et outils de mesure du DFG prennent de plus en plus en compte la population âgée mais le seuil de 60mL/min/m² dans la définition de l'IRC ne permet pas de distinguer entre une éventuelle lésion rénale et la sénescence naturelle⁶³. De plus, chez des patients jeunes, la mortalité augmente avec un DFG estimé inférieur à 75mL/min/m² mais dans une population âgée, elle n'augmente qu'à partir d'un DFG estimé inférieur à 45mL/min/m²⁶⁴.

Delanaye et al. dans leur étude « CKD : A Call for an Age-Adapted Definition » estiment qu'il serait alors approprié de prendre en compte l'âge du patient dans la définition de la maladie rénale chronique, adaptant alors la prise en charge, notamment en limitant la mise en place de thérapeutiques inappropriées et les effets indésirables liés⁶⁵.

I – 3) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses résultent de la modification de l'effet d'un médicament par la prise d'un autre médicament⁶⁶.

L'interaction peut toutefois être bénéfique notamment dans le cas des antidotes où le but est d'interagir avec une molécule toxique par ajout d'une molécule bénéfique qui va bloquer son action, ou encore pour augmenter la concentration sanguine de certains médicaments qui sont habituellement fortement métabolisés, comme les inhibiteurs de protéase dans le traitement du VIH.

On distingue deux grands mécanismes d'interactions médicamenteuses : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

I – 3 – A) Interactions pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques vont dépendre de la molécule et de l'individu notamment son âge et les conséquences associées. Les interactions pharmacocinétiques vont

alors entrainer des modifications de ces paramètres, entrainant un risque de surdosage ou sous dosage d'un médicament.

1 – 3 – A – a) Absorption

Les interactions à cette étape vont principalement concerner une altération de la solubilité des médicaments par altération du pH gastrique⁶⁷, ou une modification de la résorption intestinale par chélation du médicament par un autre. La conséquence sera une biodisponibilité, c'est-à-dire un passage vers le sang, qui sera augmentée, diminuée, retardée ou accélérée⁶⁸.

1 – 3 – A – b) Distribution

La distribution du médicament va dépendre de caractères intrinsèques à la molécule comme sa lipophilie ou sa capacité à se fixer aux protéines plasmatiques, qui dépend de l'acidité de la molécule. Les interactions lors de la distribution vont majoritairement agir au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques, par concurrence sur les lieux de fixation. Le médicament n'est alors plus autant fixé sur les protéines plasmatiques. La fraction libre, qui est la forme efficace du médicament, est alors plus importante, augmentant sa diffusion dans les différents tissus et compartiments de l'organisme⁶⁹. A l'exception des médicaments à marge thérapeutique étroite comme la phénytoïne⁷⁰, les conséquences des interactions à cette étape sont limitées.

1 – 3 – A – c) Métabolisation

La majorité des IAM pharmacocinétique implique une altération du métabolisme par modification de l'activité des cytochromes P450 (CYP450). Les CYP450 sont un ensemble de plus de 50 classes d'enzymes différentes dont le rôle est de modifier structurellement les molécules afin de les rendre plus hydrophiles et permettre leur élimination urinaire. Malgré leur nombre important, seules six d'entre elles sont responsables de la métabolisation de plus de 90% des médicaments⁷¹. La majeure partie des interactions médicamenteuses altérant la métabolisation vont induire ou inhiber l'action des CYP450. Les médicaments métabolisés par les CYP450 impliqués dans l'interaction auront une activité qui sera renforcée ou diminuée en fonction de l'IAM. Par exemple, la rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4, une co-administration avec le vérapamil le rendra inefficace⁷².

I – 3 – A – d) Elimination

La majorité des interactions impliquant cette étape vont toucher l'élimination urinaire. L'excrétion rénale d'un médicament va dépendre de son acidité, du pH urinaire et des différents mécanismes de sécrétion ou de réabsorption. De manière générale, les molécules non ionisées seront correctement excrétées par filtration glomérulaire sans réabsorption : les médicaments acides dans des urines basiques ou les médicaments basiques dans des urines acides. Par ailleurs, les médicaments peuvent également être sécrétés au niveau du tubule proximal, par des transporteurs requérant de l'énergie et pouvant être inhibés³⁵.

I – 3 – B) Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques concernent les effets directs des médicaments sur l'organisme. Elles impliquent des molécules qui ont un mécanisme d'action équivalent, proche ou antagoniste. De manière générale, elles sont plus prévisibles car elles portent sur des classes médicamenteuses entières qui agissent sur récepteurs cellulaires ou intracellulaires. Les interactions pharmacodynamiques peuvent induire une majoration de l'effet par action synergique, ou au contraire une diminution par action antagoniste⁷³. Par exemple, l'association de deux benzodiazépines va présenter un risque majoré de sédation^{74,75}, alors que l'association du Naloxegol avec la morphine va antagoniser son action sur le transit intestinal^{75,76}.

I – 3 – C) Classification et outils de détection des interactions médicamenteuses

En France, la classification employée est celle de l'ANSM, employée par le thesaurus des interactions médicamenteuses et que l'on retrouve dans les notices d'utilisation des médicaments^{66,75}. La classification est la suivante (tableau 5)⁶⁶ :

Tableau 5 : Classification de l'ANSM

| Niveau de recommandations | Description | Impact Clinique |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Contre-indication (CI) | Ce niveau correspond à une interdiction. Les médicaments ne doivent pas être pris dans les conditions susceptibles de créer l'interaction. | Maximal |
| Association déconseillée (AD) | L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin estime que le bénéfice est plus important que le risque. Cela peut imposer une surveillance pendant le traitement. | Important |
| Précaution d'emploi (PE) | L'association des médicaments est possible à condition que certaines précautions soient prises : adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc. | Modéré |
| À prendre en compte (APEC) | L'interaction correspond généralement à une addition des effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il prescrit ensemble 2 médicaments qui génèrent un cumul d'effets indésirables. | Faible |

Gradée sur 4 niveaux d'interaction, l'absence d'interaction n'y apparaît pas. Chaque niveau correspond à une action à mener par le praticien.

Pour ce qui est des outils de détection des interactions médicamenteuses, la plupart des logiciels français (externes ou intégrés aux logiciels de prescription ou d'analyse des prescriptions) et des sites internet (Thériaque®, Posos®,...) se basent sur le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁷⁷. Néanmoins, d'autres sites (Vidal®, Prescrire®,...) proposent leurs propres sources de détection des IAM^{78,79}.

I – 3 – D) Conséquences cliniques

L'ANSM décrit que les niveaux correspondant à une interaction à impact clinique significatif sont l'association déconseillée et la contre-indication car elles entraînent des contraintes⁷⁵. L'association de médicaments entraînant ce type d'interaction est à éviter, sauf si la prise en charge optimale le nécessite, en se basant sur les recommandations des autorités de santé ou de sociétés savantes. La surveillance du patient est alors requise pour détecter l'apparition d'EIM au plus tôt⁸⁰.

Dans la population âgée, les patients ayant une interaction à impact clinique élevé présentent un risque majoré d'hospitalisation pour des hémorragies gastro-intestinales, des hypoglycémies sévères, des hyperkaliémies, des fractures de hanche post-chutes, des hypotensions ou des toxicités médicamenteuses^{81,82}. Par ailleurs, d'après Hines et Murphy, des décès ont également été notifiés chez des patientes atteintes de cancer du sein recevant du Tamoxifène et de la Paroxétine⁸¹. De manière générale, les interactions impliquant des molécules avec un index thérapeutique étroit, une demi-vie longue ou un taux élevé de fixation aux protéines plasmatiques sont plus susceptibles d'induire des conséquences cliniques⁸³. De plus, la présence d'au moins 3 interactions chez les patients de plus de 60 ans est associée à une augmentation de la mortalité chez les patients hospitalisés⁸⁴. Le prescripteur doit donc prendre en compte la balance bénéfices/risques lorsqu'une prescription avec des interactions à impact clinique élevé est inévitable.

I – 3 – E) Conséquences économiques

Le retentissement économique des IAM a été peu étudié. Les quelques études publiées concernent les Etats-Unis et le Canada, dans le cadre de la prescription des opiacés. Dans une enquête comparant les dépenses en médicaments et en hospitalisation au sein de patients atteints de douleurs chroniques, une hausse significative des dépenses a été observée au sein de patients prenant un traitement par opiacé métabolisé par un CYP450, associé à un médicament métabolisé par le même CYP450. Cette augmentation des frais de santé concerne l'achat des opiacés mais également d'autres traitements non opiacés, et des frais d'hospitalisation supplémentaires⁸⁵⁻⁸⁷.

On peut également envisager une hausse des frais d'hospitalisation qui pourrait être imputable aux IAM notamment pour les interactions à impact clinique élevé (interactions AD et interactions CI). Sans études, il est impossible d'établir ce lien, ni même d'évoquer ses proportions économiques et sanitaires.

I – 4) Cohorte Parcours de Soins des Personnes Agées

La cohorte multicentrique française « Parcours de Soins des Personnes Agées » (PSPA) regroupe 581 patients de plus de 75 ans avec un DFG estimé inférieur à 20 mL/min/1,73m², inclus par des néphrologues de 24 centres. L'objectif de cette cohorte était descriptif, en vue

d'établir des outils pour améliorer la prise en charge des patients et aider le praticien à prendre la décision d'une mise sous dialyse du patient.

Le recueil des données étant exhaustif, les traitements médicamenteux des patients à l'inclusion ont été récupérés. Cette cohorte est alors propice à l'analyse des interactions médicamenteuses chez des patients âgés et insuffisants rénaux sévères et a également permis l'étude des médicaments potentiellement inappropriés dans cette population.

II – Objectifs

II – 1) Principal

L'objectif de cette étude est de décrire la prévalence et le type d'interactions médicamenteuses retrouvées au sein d'une population de patients âgés, insuffisants rénaux avancés et polymédiqués.

II – 2) Secondaire

L'objectif secondaire est de définir l'impact clinique des interactions et, dans un second temps, décrire les médicaments impliqués dans les interactions dont les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée.

III – Population et méthode

III – 1) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique réalisée sur la cohorte de l'étude PSPA. Cette dernière concerne 24 centres de néphrologie français sur 4 mois dans chaque centre au cours de l'année 2009-2010. Les résultats de cette étude ont été publiés⁸⁸.

III – 2) Cohorte

L'étude PSPA s'intéresse à une population de patients de plus de 75 ans insuffisants rénaux chroniques sévères⁸⁸.

Les critères d'inclusion de la cohorte sont :

- Age supérieur ou égal à 75 ans
- IRC avec un DFG estimé inférieur à 20mL/min/1,73m², calculé selon la formule MDRD
- Pas de greffe rénale
- Au moins une consultation avec un néphrologue

Les critères d'exclusion sont :

- Insuffisance rénale aiguë
- Antécédent de greffe rénale
- Début de dialyse

III – 3) Recueil des données

Le traitement médicamenteux habituel des patients des 24 centres de néphrologie participant à l'étude a été récupéré, que ce soit en consultation ou à l'entrée d'une hospitalisation. Les traitements ont ensuite été implémentés dans la base de données de la cohorte PSPA en mentionnant la dénomination commune internationale (DCI) ou la spécialité, la classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), la voie d'administration, le dosage et la posologie.

D'autres données ont également été recueillies lors du questionnaire d'inclusion dont des données démographiques mais également cliniques, notamment les comorbidités, le suivi médical du patient jusqu'à l'inclusion, le projet thérapeutique, le mode de vie et les données biologiques. Les patients ont ensuite été suivis de manière prospective pendant 5 ans.

Sur l'année 2009-2010, 571 patients ont été inclus dans la cohorte PSPA dont 565 avaient des traitements médicamenteux. Parmi ceux-ci, 554 avaient une ordonnance avec au moins 4 lignes de prescription. Ce seuil a été fixé suivant les travaux de Petrini et al. d'après lesquels il y a 84% de chance de détecter une IAM ou une prescription inappropriée chez des patients ayant au moins 4 médicaments différents.

Enfin, un tirage au sort a été réalisé pour ne conserver que 4 à 5 patients par centre afin de constituer un échantillon de 100 patients : 5 patients ont été tirés au sort dans les 4 plus grands centres recruteurs ; 4 patients dans les autres centres (tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des patients tirés au sort

| Centre | Patients ayant un traitement médicamenteux | Patients ayant au moins 4 lignes de prescription | Patients tirés au sort |
|---------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
| Brest | 8 | 8 | 4 |
| Caen | 28 | 28 | 4 |
| Cannes | 11 | 11 | 4 |
| Cholet | 15 | 15 | 4 |
| Foch | 15 | 15 | 4 |
| Grenoble | 19 | 19 | 4 |
| Henri-Mondor | 21 | 21 | 4 |
| Le Mans | 14 | 14 | 4 |
| Lille | 9 | 9 | 4 |
| Limoges | 30 | 30 | 4 |
| Macon | 62 | 62 | 5 |
| Marseille | 13 | 11 | 4 |
| Mulhouse | 29 | 28 | 4 |
| Nice | 61 | 56 | 5 |
| Poissy | 15 | 14 | 4 |
| Poitiers | 16 | 15 | 4 |
| Rennes | 53 | 53 | 5 |
| Saint-Brieuc | 42 | 42 | 5 |
| Saint-Etienne | 21 | 21 | 4 |
| Saint-Malo | 20 | 20 | 4 |
| Saint-Maurice | 7 | 7 | 4 |
| Tours | 31 | 31 | 4 |
| Valenciennes | 13 | 13 | 4 |
| Vichy | 12 | 11 | 4 |
| Total | 565 | 554 | 100 |

Les caractéristiques des patients de la cohorte sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques de la cohorte PSPA

| Cohorte PSPA | | | | Risque de dialyse (Censuré au décès) | Risque de décès (Censuré au début de la dialyse) |
|----------------------------------------------|---------------|------------------|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Caractéristiques de la Cohorte PSPA | Tous N=571 | Dialyse N=287 | Décès N=236 | Analyse multivariée N=571 | Analyse multivariée N=571 |
| Traitement initial | N (%) | N (%) | N (%) | RR | RR |
| Dialyse | 215 (38) | 183 (64) | 26 (11) | 1 | 0.28 [0.17; 0.45] |
| Stable | 232 (41) | 91 (32) | 108 (46) | 0.23 [0.18; 0.30] | 0.37 [0.25; 0.54] |
| Pas de dialyse (Patient) | 54 (9) | 12 (4) | 36 (15) | 0.12 [0.07; 0.21] | 0.46 [0.30; 0.73] |
| Pas de dialyse (Néphrologue) | 70 (12) | 1 (0) | 66(28) | 0.02 [0.003; 0.14] | 1 |
| Données cliniques initiales | | | | | |
| Age | | | | | |
| [74-80[| 189 (33) | 114 (40) | 55 (23) | 1 | 1 |
| [80-85[| 190 (33) | 117 (41) | 61 (26) | 1.07 [0.81; 1.42] | 1.29 [0.88; 1.89] |
| [85-90[| 156 (27) | 50 (17) | 91 (37) | 0.99 [0.69; 1.43] | 2.24 [1.53; 3.28] |
| [90-100] | 36 (6) | 6 (2) | 29 (12) | 0.62 [0.30; 1.29] | 3.14 [2.06; 4.77] |
| Sexe (homme) | 327 (57) | 179 (62) | 127 (54) | 1.37 [1.03; 1.82] | 1.31 [0.99; 1.75] |
| DFGe < 10 mL/min/1.73m² | 104 (18) | 64 (22) | 38 (16) | 2.52 [1.78; 3.58] | 1.74 [1.19; 2.55] |
| IMC (kg/m²) | | | | | |
| <21 | 71 (12) | 33 (11) | 34 (14) | 1.48 [0.88; 2.49] | 1.24 [0.81 ; 1.92] |
| [21-25[| 164 (29) | 173 (60) | 132 (56) | 1 | 1 |
| ≥ 25 | 336 (59) | 81 (28) | 70 (30) | 1.05 [0.78; 1.42] | 0.88 [0.65; 1.19] |
| TAS ≥ 160 mmHg | 147 (26) | 79 (27) | 60 (25) | 1.37 [1.05; 1.79] | 1.02 [0.71; 1.47] |
| Diabète | 226 (39) | 112 (39) | 100 (42) | 1.01 [0.77; 1.32] | 1.65 [1.23; 2.22] |
| Cancer actif | 58 (10) | 22 (8) | 33 (14) | 0.91 [0.62; 1.34] | 1.73 [1.15; 2.62] |
| Troubles du comportement, démence | 53 (9) | 5 (2) | 45 (19) | 0.37 [0.15; 0.93] | 1.88 [1.29; 2.73] |
| Insuffisance cardiaque congestive | | | | | |
| NYHA stades 1-2 | 124 (63) | 59 (20) | 61 (26) | 1.18 [0.85; 1.63] | 1.43 [1.04; 1.97] |
| NYHA stades 3-4 | 67 (34) | 28 (10) | 35 (15) | 1.10 [0.67; 1.80] | 1.22 [0.79; 1.87] |
| Arythmies | 159 (28) | 75 (26) | 75 (32) | 0.90 [0.65; 1.24] | 1.20 [0.87; 1.63] |
| Maladie vasculaire cérébrale | 76 (13) | 39 (14) | 34 (15) | 1.38 [1.01; 1.89] | 1.63 [1.16; 2.31] |
| Maladie respiratoire chronique | 63 (11) | 30 (10) | 31 (13) | 1.79 [1.20; 2.67] | 1.55 [0.94; 2.57] |
| Marche sans aide | 515 (90) | 276 (96) | 190 (81) | 0.87 [0.50; 1.51] | 0.46 [0.31; 0.69] |
| Vit à domicile | 525 (92) | 277 (97) | 200 (85) | 1.12 [0.57; 2.22] | 1.15 [0.73; 1.80] |
| Données biologiques initiales | | | | | |
| Hémoglobine ≥ 11 g/dL | 341 (60) | 175 (61) | 131 (56) | 0.80 [0.61; 1.06] | 0.68 [0.51; 0.90] |
| Protéinurie | | | | | |
| < 0.5[| | | | 1 | 1 |
| [0.5-1[(vs <0.5) | 108 (19) | 45 (16) | 52 (22) | 0.91 [0.59; 1.39] | 0.98 [0.69; 1.39] |
| ≥1 (vs <0.5) | 216 (38) | 143 (50) | 67 (28) | 1.81 [1.28; 2.56] | 1.04 [0.74; 1.48] |

RR : Rapport de risque, « Hazard ratio ». **DFGe** : Débit de Filtration Glomérulaire estimé. **IMC** : Indice de Masse Corporelle. **TAS** : Tension Artérielle Systolique. **NYHA** : New-York Heart Association

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) ont accordé leur autorisation au recueil et au traitement des données patients. Un numéro de l'*Institutional Review Board* (IRB) a été attribué à l'étude et l'essai clinique a été enregistré sous le numéro NCT02910908.

III – 4) Critères de jugement

III – 4 – A) Critères principaux

Les interactions médicamenteuses ont été détectées par l'utilisation de l'outil d'analyse d'ordonnance du site Thériaque.fr. Celui-ci s'appuie sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁷⁵ qui établit une liste des médicaments qui interagissent entre eux et classe ces interactions selon des niveaux de recommandations en fonction de l'impact clinique :

- Contre-indication (CI)
- Association déconseillée (AD)
- Précaution d'emploi (PE)
- A prendre en compte (APEC)

III – 4 – B) Critères secondaires

Une fois classées, la criticité des interactions a été déterminée selon les recommandations de l'ANSM : les interactions à impact clinique élevé considèrent les interactions CI et AD. Les interactions PE et APEC sont considérées comme ayant un impact clinique faible.

La liste de Laroche et les critères de Beers ont été utilisés afin de détecter les MPI impliqués dans les interactions médicamenteuses.

III – 5) Analyse des résultats

Les interactions détectées ont été classées en fonction de l'affection causée par l'interaction médicamenteuse, selon la classe de système d'organe MedDRA⁸⁹ :

- Troubles auriculaires et labyrinthiques
- Troubles cardiaques
- Troubles de la peau et des tissus mous
- Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Troubles du système nerveux
- Troubles endocriniens
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles hématologiques et du système lymphatique
- Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif
- Troubles rénaux et urinaires
- Troubles vasculaires

Les interactions n'ont été comptabilisées qu'une fois si l'outil détectait deux interactions aux libellés quasi-similaires. Elles n'ont été comptabilisées qu'une fois si l'outil détectait deux interactions au libellé similaire et concernant le même couple de médicaments.

Enfin, les interactions médicamenteuses comprenant l'Acide acétylsalicylique et ses dérivés (Kardegic®, Aspegic®, ...) à des posologies quotidiennes de 500mg et plus ont été comptabilisées mais n'ont pas été prises en compte lorsque le patient avait une posologie inférieure.

III – 6) Statistiques

Les variables continues sont rapportées en médiane et intervalle interquartile et les variables catégorielles en nombre et pourcentage.

IV - Résultats

La cohorte PSPA compte 571 patients dont 6 ont été exclus de notre étude car n'ayant pas de traitement médicamenteux. Parmi les 565 patients restants, 11 ont été exclus car ayant moins de 4 lignes de traitements sur leur ordonnance. Enfin, sur les 554 patients restants, un tirage au sort a été effectué afin de ne garder que 100 patients, excluant ainsi 462 patients (figure 9).

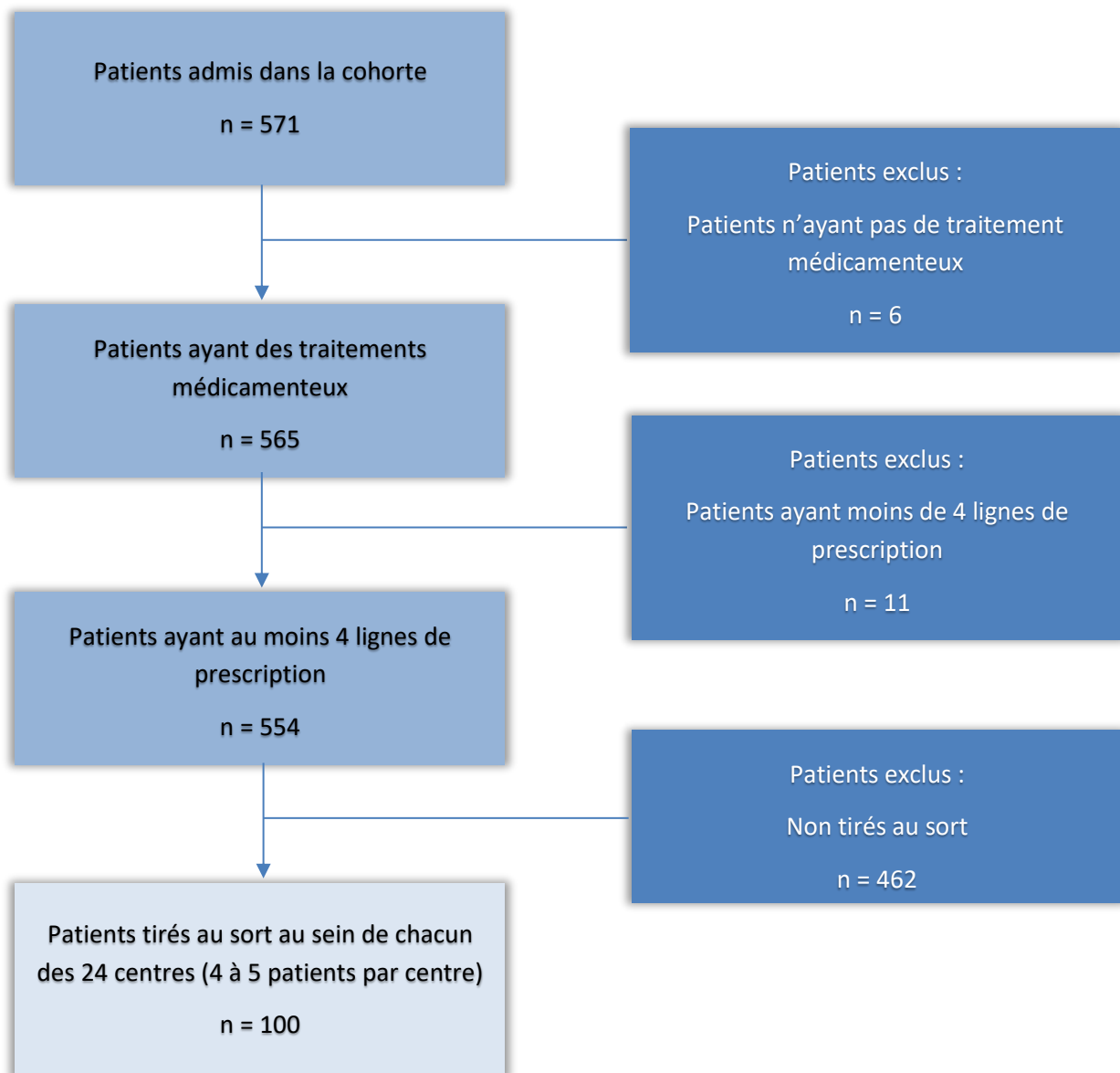


Figure 9 : Schéma de l'étude

IV – 1) Description des interactions médicamenteuses

Au total, 987 interactions médicamenteuses ont été détectées parmi les 100 patients, dont 58 ne sont pas comprises dans notre analyse car la posologie de l'Acide acétylsalicylique du

patient était inférieure à 500 mg dans 58 cas. Ce sont donc 929 interactions qui ont été prises en compte (tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des interactions médicamenteuses par niveau

| Niveau de recommandation | Impact clinique faible n (%) | | Impact clinique élevé n (%) | | Total n (%) |
|--------------------------|---------------------------------|------------|--------------------------------|---------|------------------|
| | APEC | PE | AD | CI | |
| Nombre d'IAM | 331 (35,6) | 557 (60,0) | 34 (3,7) | 7 (0,7) | |
| Total | 888 (95,6) | | 41 (4,4) | | 929 (100) |

APEC : A Prendre En Compte. PE : Précaution d'Emploi. AD : Association déconseillée. CI : Contre-Indication.

IAM : InterAction Médicamenteuse

Parmi les 929 interactions détectées (tableau 8), 41 présentent un impact clinique significatif, soit 4,4% des interactions, dont 7 (0,7%) sont des contre-indications (CI) absolues et 34 (3,7%) des associations déconseillées (AD).

Dans l'échantillon, 888 (95,6%) interactions ont un impact clinique faible, soit 331 (35,6%) interactions à prendre en compte (APEC) et 557 (60,0%) interactions avec précaution d'emploi (PE) (figure 10).

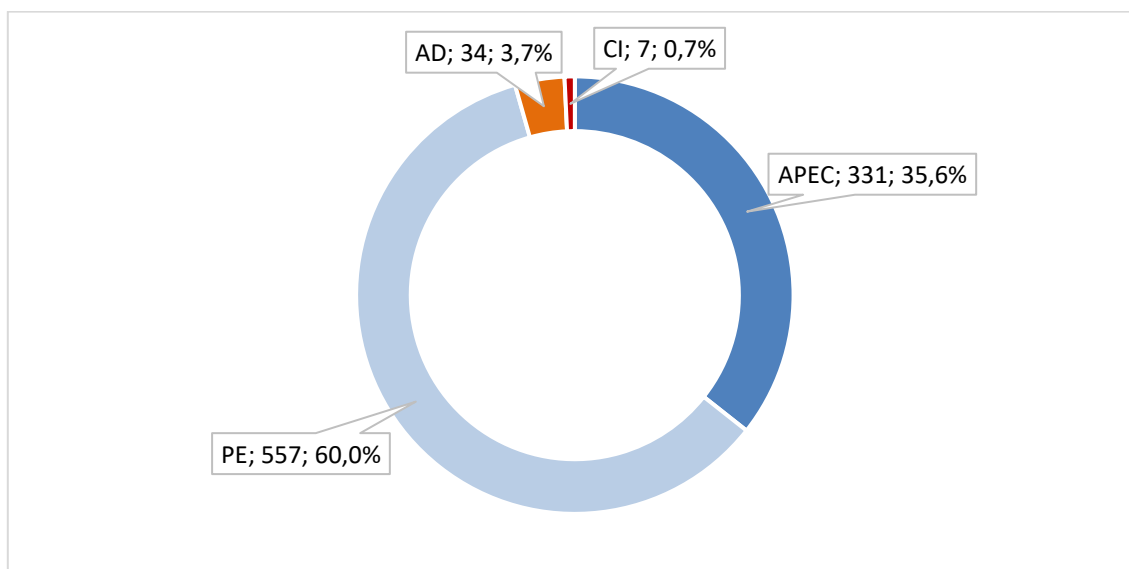


Figure 10 : Interactions médicamenteuses par niveau

Chaque patient présente en moyenne \pm écart-type (figure 11) :

- 3,31 \pm 5,17 interactions APEC ;
- 5,57 \pm 6,3 interactions PE ;
- 0,34 \pm 0,79 interaction AD ;
- 0,07 \pm 0,89 interaction CI.

Soit $9,29 \pm 9,61$ interactions par patient tout niveau confondu.

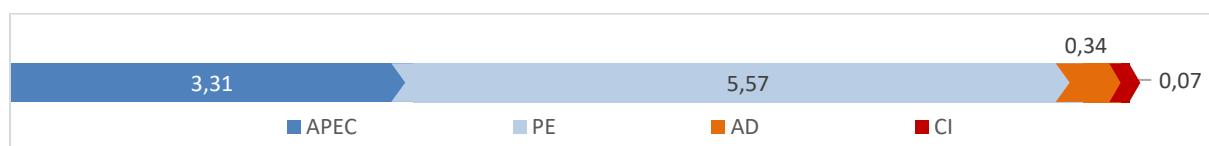


Figure 11 : Nombre d'interactions moyennes par patient

IV – 2) Description des interactions médicamenteuses par système d'organe

Le tableau 9 présente la répartition des interactions en fonction des systèmes d'organes affectés selon MedDRA⁸⁹.

Tableau 9 : Répartition des interactions médicamenteuses par système d'organe

| Système d'organe | APEC n (%) | PE n (%) | AD n (%) | CI n (%) | Total n (%) |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|------------------|
| Troubles auriculaires et labyrinthiques | 2 (0,2) | | | | 2 (0,2) |
| Troubles cardiaques | 18 (1,9) | 76 (8,2) | 2 (0,2) | 6 (0,6) | 102 (11,0) |
| Troubles de la peau et des tissus mous | | | 3 (0,3) | | 3 (0,3) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 15 (1,6) | 15 (1,6) | 6 (0,6) | | 36 (3,9) |
| Troubles du système nerveux | 39 (4,2) | | 5 (0,5) | | 44 (4,8) |
| Troubles endocriniens | 5 (0,5) | 43 (4,6) | 2 (0,2) | | 50 (5,4) |
| Troubles gastro-intestinaux | 50 (5,4) | 329 (35,4) | | | 379 (40,8) |
| Troubles hématologiques et du système lymphatique | 16 (1,7) | 37 (4,0) | 8 (0,9) | | 61 (6,6) |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | 7 (0,8) | | | 7 (0,7) |
| Troubles rénaux et urinaires | 3 (0,3) | | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 5 (0,5) |
| Troubles vasculaires | 183 (19,7) | 50 (5,4) | 7 (0,8) | | 240 (25,8) |
| Total | 331 (35,6) | 557 (60,0) | 34 (3,7) | 7 (0,7) | 929 (100) |

APEC : A Prendre En Compte. PE : Précaution d'Emploi. AD : Association déconseillée. CI : Contre-Indication.

Les troubles gastro-intestinaux, vasculaires et cardiaques sont les affections les plus fréquemment impactées, avec respectivement 379 (40,8%), 240 (25,8%) et 102 (11,0%) interactions détectées.

IV – 2 – A) Interactions à impact clinique élevé

Pour les interactions CI (figure 12), les troubles cardiaques en représentent 85,7% avec 6 interactions détectées. Une interaction CI (14,3%) concerne les troubles rénaux et urinaires.

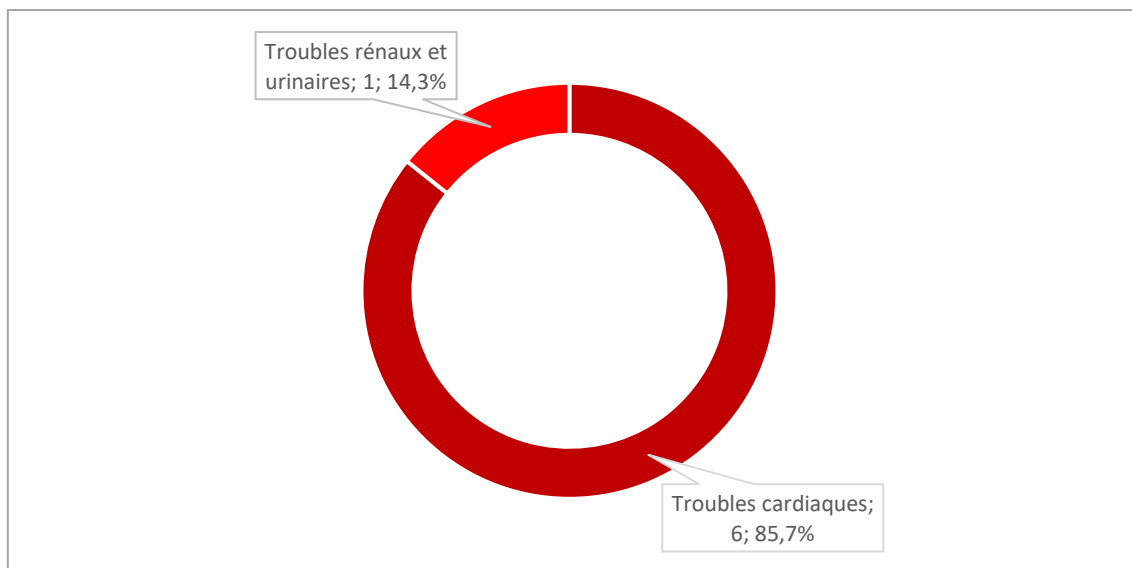


Figure 12 : Interactions CI par système d'organe

Pour les interactions AD (figure 13), les troubles hématologiques et du système lymphatique ainsi que les troubles vasculaires présentent respectivement 8 (23,5%) et 7 (20,6%) interactions médicamenteuses. Ces deux groupes rassemblent 44,1% des interactions AD.

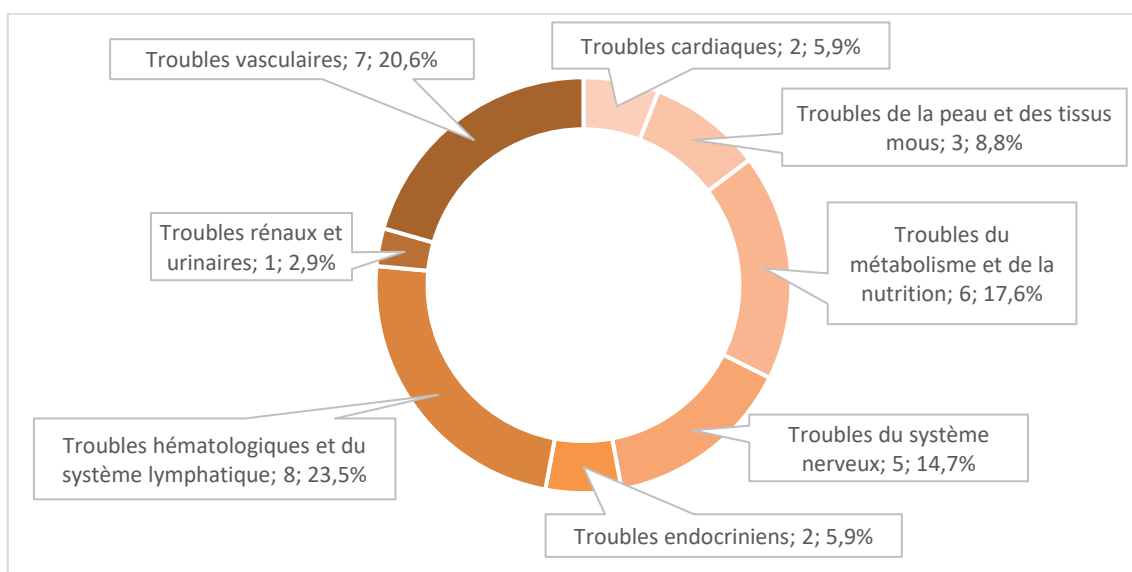


Figure 13 : Interactions AD par système d'organe

IV – 2 – B) Interactions à impact clinique faible

Pour les interactions PE (figure 14), les troubles gastro-intestinaux, cardiaques et vasculaires rassemblent respectivement 329 (59,1%), 76 (13,6%) et 50 (9,0%) interactions sur les 557 de ce niveau, soit 81,7% au total.

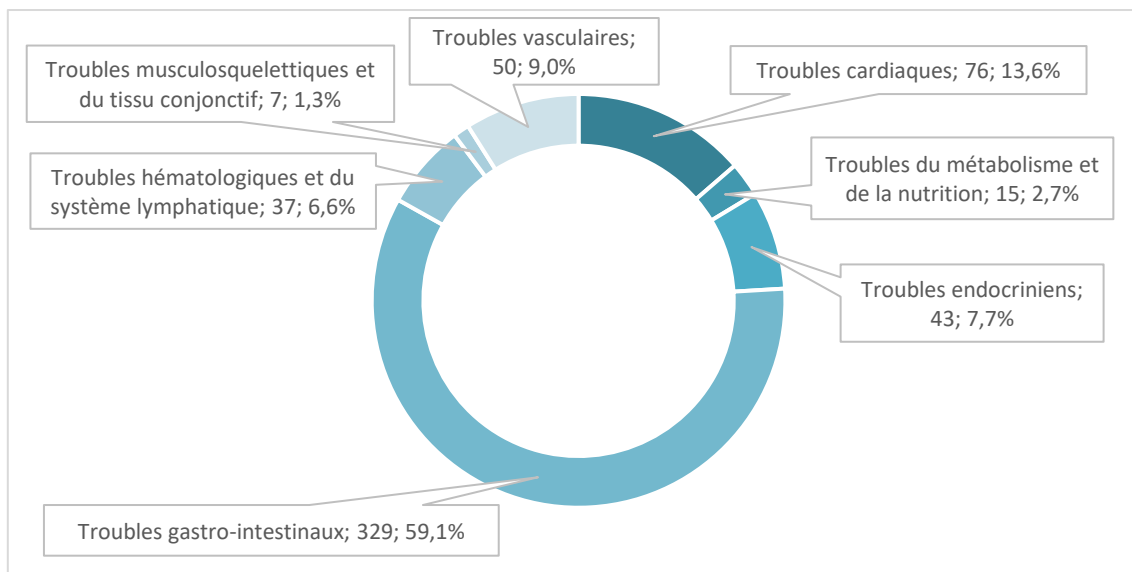


Figure 14 : Interactions PE par système d'organe

Pour les interactions APEC (figure 15), les troubles vasculaires, gastro-intestinaux et du système nerveux concernent respectivement 183 (55,3%), 50 (15,1%) et 39 (11,8%) interactions médicamenteuses, soit 82,2% des interactions de ce niveau.

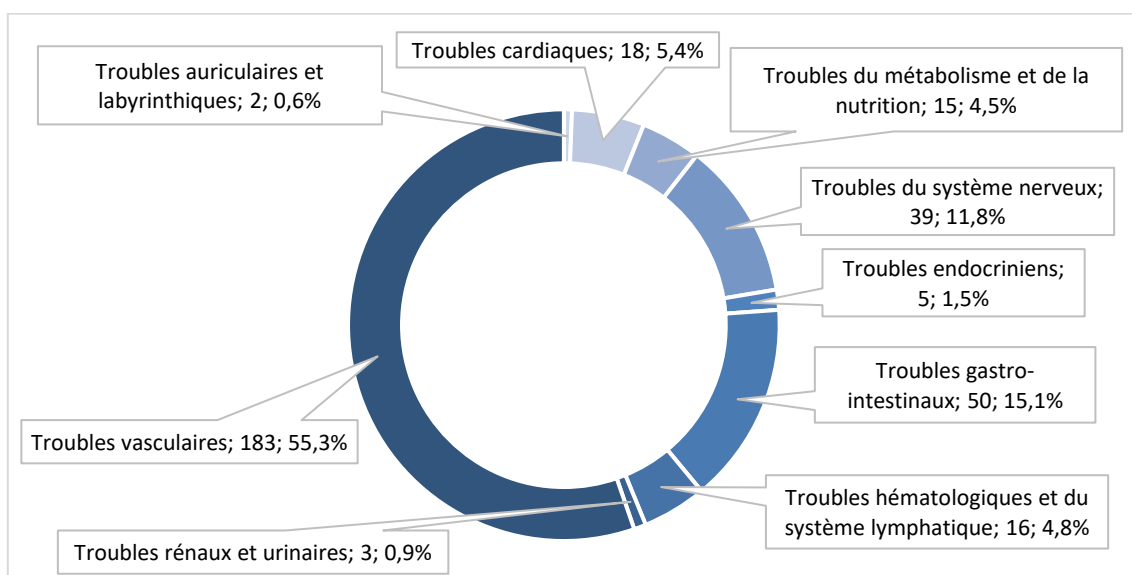


Figure 15 : Interactions APEC par système d'organe

IV – 3) Description des interactions médicamenteuses par affection

La répartition des interactions médicamenteuses par affection au sein des différents systèmes d'organes est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Répartition des interactions médicamenteuses en fonction des affections causées

| Système d'organe | Affection | APEC n (%) | PE n (%) | AD n (%) | CI n (%) | Total n (%) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| Troubles auriculaires et labyrinthiques | Ototoxicité | 2 (0,2) | | | | 2 (0,2) |
| Troubles cardiaques | Torsades de pointes | | 62 (6,7) | 2 (0,2) | 6 (0,6) | 70 (7,6) |
| | Troubles de l'automatisme | 6 (0,6) | 9 (1,0) | | | 15 (1,6) |
| | Bradycardie excessive | 12 (1,3) | 4 (0,4) | | | 16 (1,7) |
| | Troubles du rythme graves par l'association Digoxine + calcium | | 1 (0,1) | | | 1 (0,1) |
| Troubles de la peau et tissus mous | Angioœdème | | | 3 (0,3) | | 3 (0,3) |
| Troubles du métabolisme et nutrition | Hyperkaliémie | 2 (0,2) | 2 (0,2) | 6 (0,6) | | 10 (1,1) |
| | Hypokaliémie | | 10 (1,1) | | | 10 (1,1) |
| | Hypokaliémie ou hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal | | 2 (0,2) | | | 2 (0,2) |
| | Alcalose | | 1 (0,1) | | | 1 (0,1) |
| | Hyponatrémie | 10 (1,1) | | | | 10 (1,1) |
| | Hypercalcémie | 3 (0,3) | | | | 3 (0,3) |
| Troubles du système nerveux | Sédation | 35 (3,8) | | 5 (0,5) | | 40 (4,3) |
| | Dépression respiratoire | 3 (0,3) | | | | 3 (0,4) |
| | Convulsions | 1 (0,1) | | | | 1 (0,1) |
| Troubles endocriniens | Risque d'hypoglycémie | | | 2 (0,2) | | 2 (0,2) |
| | Hypoglycémie par l'association bêta-bloquant + hypoglycémiant | 2 (0,2) | 19 (2,0) | | | 21 (2,3) |
| | Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes | | 17 (1,8) | | | 17 (1,8) |
| | Hypoglycémie par l'association IEC + insuline | | 6 (0,6) | | | 6 (0,6) |
| | Hyperglycémie par l'association bêta-2-mimétique + hypoglycémiant | | 1 (0,1) | | | 1 (0,1) |
| | Augmentation de la concentration en Répaglinide par le Clopidogrel | 3 (0,3) | | | | 3 (0,3) |
| Troubles gastro-intestinaux | Association avec des médicaments chélateurs | | 267 (28,7) | | | 267 (28,7) |
| | Association avec des topiques gastro-intestinaux | | 43 (4,6) | | | 43 (4,6) |
| | Chélation entre le fer et le calcium | | 14 (1,5) | | | 14 (1,5) |
| | Chélation entre le zinc et le calcium | | 3 (0,3) | | | 3 (0,3) |
| | Chélation entre le zinc et le fer | | 2 (0,2) | | | 2 (0,2) |
| | Association avec des laxatifs | 48 (5,2) | | | | 48 (5,2) |
| | Akinésie colique ou constipation sévère | 2 (0,2) | | | | 2 (0,2) |
| Troubles hématologiques | Risque hémorragique | 16 (1,7) | 37 (4,0) | 8 (0,9) | | 61 (6,6) |
| Troubles musculo-squelettiques | Rhabdomyolyse | | 7 (0,7) | | | 7 (0,7) |
| Troubles rénaux et urinaires | IR et hyperkaliémie par l'association Aliskiren + ARA2 | | | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 2 (0,2) |
| | IR, hypotension et hyperkaliémie par l'association IEC + ARA2 | 2 (0,2) | | | | 2 (0,2) |
| | Effets atropiniques cumulés | 1 (0,1) | | | | 1 (0,1) |
| Troubles vasculaires | Hypotension orthostatique | 161 (17,3) | | 2 (0,2) | | 163 (17,6) |
| | Diminution du tonus sympathique central et vasodilatation | | | 4 (0,4) | | 4 (0,4) |
| | Inhibition de l'effet AHC par l'ajout d'un imipraminique | | | 1 (0,1) | | 1 (0,1) |
| | Risque d'hypotension brutale et/ou d'IR | | 44 (4,7) | | | 44 (4,8) |
| | Hypertension à l'arrêt de l'AHC | | 6 (0,6) | | | 6 (0,6) |
| | Hypotension par défaillance cardiaque chez le patient IC | 22 (2,4) | | | | 22 (2,4) |
| Total | | 331 (35,6) | 557 (60,0) | 34 (3,7) | 7 (0,7) | 929 (100) |

APEC : A Prendre En Compte. **PE** : Précaution d'Emploi. **AD** : Association déconseillée. **CI** : Contre-Indication. **IC** : Insuffisant Cardiaque. **IR** : Insuffisance Rénale. **AHC** : Anti-Hypertenseur d'action Centrale. **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion. **ARA2** : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine 2.

IV – 3 – A) Interactions à impact clinique élevé

Au sein du niveau des interactions CI, les interactions à type de torsades de pointes représentent 85,7% des CI avec 6 interactions détectées.

Pour le niveau des interactions AD, les interactions augmentant le risque hémorragique restent majoritaires avec 8 (23,5%) interactions détectées, suivies par les interactions induisant une hyperkaliémie avec 6 (17,6%) interactions détectées.

IV – 3 – B) Interactions à impact clinique faible

Au niveau des interactions PE, les interactions à type de chélation et les torsades de pointes représentent respectivement 267 (47,9%) et 62 (6,7%) interactions détectées, soit 54,7% des interactions de ce niveau.

Enfin, au sein des interactions APEC, les interactions pouvant induire des hypotensions orthostatiques sont majoritaires avec 161 interactions détectées, soit 48,6% des interactions de ce niveau.

IV – 4) Description des médicaments concernés par les interactions

IV – 4 – A) Interaction à impact clinique élevé

IV – 4 – A – a) Interactions contre indiquées

Les interactions CI sont les moins détectées de notre étude, avec 7 interactions soit 0,7% des interactions médicamenteuses.

Les associations de médicaments impliqués dans des interactions CI sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Médicaments impliqués dans les interactions CI

| Numéro patient | Trouble | Médicament 1 | Médicament 2 |
|----------------|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | Torsades de pointes | Chloroquine | Escitalopram† |
| 1 | Torsades de pointes | Escitalopram† | Domperidone |
| 1 | Torsades de pointes | Chloroquine | Domperidone |
| 2 | Torsades de pointes | Sotalol | Domperidone |
| 3 | Torsades de pointes | Amiodarone† | Hydroxyzine† |
| 4 | Torsades de pointes | Amiodarone† | Hydroxyzine† |
| 5 | IR et hyperkaliémie par l'association Aliskiren + ARA2 | Aliskiren*† | Irbesartan |

CI : Contre-Indication. IR : Insuffisance Rénale. ARA2 : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine 2. * : Retiré du marché.

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Six des interactions CI sont à risque de provoquer des torsades de pointes. Les médicaments impliqués sont des anti-arythmiques, Amiodarone, Sotalol ; un antidépresseur, l'Escitalopram ; un antihistaminique H2, l'Hydroxyzine ; un anti-émétique, la Domperidone et un antipaludéen (Chloroquine). Une interaction CI concerne l'Aliskiren, un inhibiteur de la rénine, qui a été retiré du marché le 07/10/2017.

Parmi eux, d'après les critères de Beers de 2019⁴⁸ et la liste Laroche⁴⁷, certains sont des MPI dont :

- l'Hydroxyzine, du fait de son puissant pouvoir anticholinergique⁴⁸ ;
- l'Aliskiren à cause du risque d'hyperkaliémie⁴⁸ ;
- l'Amiodarone par un plus grand risque de toxicité par rapport aux autres antiarythmiques dans le traitement de la fibrillation auriculaire⁴⁸ ;
- l'Escitalopram à cause d'un risque d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique⁴⁸.

Ce sont donc 5 des 7 interactions CI qui sont concernées, soit 71,4%.

IV – 4 – A – b) Interactions avec associations déconseillées

Les interactions AD sont les troisièmes plus fréquentes, avec 34 (3,7%) interactions médicamenteuses détectées.

Les associations de médicaments impliqués dans des interactions AD sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Médicaments impliqués dans les interactions AD

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Cardiaque | Torsades de pointes | Chloroquine | Escitalopram† | 1 (2,9) |
| | | | Domperidone | 1 (2,9) |
| Peau et tissus mous | Risque d'angioœdème | Irbesartan | Fosinopril | 1 (2,9) |
| | | Vildagliptine | Losartan | 1 (2,9) |
| | | Amlodipine/Valsartan | Perindopril | 1 (2,9) |
| Métabolisme et nutrition | Hyperkaliémie | Potassium | Telmisartan | 1 (2,9) |
| | | | Irbesartan | 1 (2,9) |
| | | | Candesartan | 1 (2,9) |
| | | | Valsartan | 1 (2,9) |
| | | Candesartan | Spironolactone† | 1 (2,9) |
| Fosinopril | Amiloride† | 1 (2,9) | | |
| Système nerveux | Sédation | Amphotéricine B (Fungizone) | Lorazepam† | 1 (2,9) |
| | | | Rilménidine | 1 (2,9) |
| | | Amitriptyline† | Clonazepam† | 1 (2,9) |
| | | | Lorazepam† | 1 (2,9) |
| | | | Rilménidine† | 1 (2,9) |
| Endocriniens | Risque d'hypoglycémie | Ergocalciférol (Sterogyl) | Insuline isophane (Insulatard) | 1 (2,9) |
| | | | Insuline aspartate (Novomix) | 1 (2,9) |
| Hématologiques | Risque hémorragique | Acétylsalicylate de lysine | Clopidogrel | 4 (11,8) |
| | | | Fluidione | 3 (8,8) |
| | | | Acenocoumarol | 1 (2,9) |
| Rénaux et urinaires | Insuffisance rénale et hyperkaliémie | Aliskiren*† | Irbesartan | 1 (2,9) |
| Vasculaires | Hypotension orthostatique sévère | Tamsulosine | Prazosine† | 1 (2,9) |
| | | Alfuzosine | Urapidil | 1 (2,9) |
| | Diminution du tonus sympathique central et vasodilatation | Rilménidine† | Bisoprolol | 1 (2,9) |
| | | Bisoprolol | Nebivolol | 2 (5,9) |
| | Inhibition de l'effet AHC par l'ajout d'un imipraminique | Rilménidine† | Clonidine† | 1 (2,9) |
| | | Amitriptyline† | | 1 (2,9) |
| Total | | | | 34 (100) |

AHC : Anti-Hypertenseur d'action Centrale. * : Retiré du marché. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions AD pouvant provoquer des torsades de pointes impliquent la Chloroquine avec un autre torsadogène, l'Escitalopram ou la Domperidone.

Les interactions pouvant provoquer un angioœdème, une hyperkaliémie fatale chez le patient IR ou encore une IR et une hyperkaliémie, associent un ARA2 avec, respectivement, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ; du potassium ou un diurétique épargneur de potassium ; l'Aliskiren.

Les interactions concernant un risque de sédation par l'amphotéricine B associée à des dépresseurs du système nerveux central (SNC) comme les antihypertenseurs d'action centrale (AHC) et les benzodiazépines, présentent un risque par addition des effets dépresseurs du SNC.

Les interactions AD associant des insulines avec la solution buvable d'ergocalciférol peuvent induire des hypoglycémies du fait de l'alcool contenu dans la solution buvable.

Les interactions AD induisant un risque hémorragique impliquent toutes l'acétylsalicylate de lysine en association avec un antivitamine K ou un inhibiteur de P2Y12.

Les interactions AD provoquant des hypotensions orthostatiques sévères concernent l'association d'alpha-bloquants indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, avec des AHC.

Les interactions AD à type de diminution centrale du tonus sympathique, associée à une vasodilatation, concernent une association d'un bêta-bloquant avec un AHC. Il en résulte un risque d'hypotension générale par combinaison des effets des deux médicaments.

Enfin, les associations d'un AHC avec un antidépresseur imipraminique sont déconseillées par l'action antagoniste de l'imipraminique sur l'AHC.

D'après les critères de Beers et la liste de la Laroche, des MPI sont retrouvées dans 14 interactions sur les 34 interactions AD, soit 41,2%. Dans ces derniers, on note :

- la Spironolactone et l'Amiloride chez les patients souffrant d'IRC sévère à cause du risque d'hyperkaliémie qu'ils entraînent⁴⁸ ;
- l'Aliskiren à cause du risque important d'hyperkaliémie⁴⁸ ;
- l'Escitalopram à cause d'un risque d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique⁴⁸ ;
- le Lorazepam ainsi que la plupart des benzodiazépines chez le sujet âgé du fait du risque de sédation mais également de chute, de fracture et de confusion⁴⁸ ;
- la Prazosine, la Rilménidine et la Clonidine à cause du risque élevé d'hypotension orthostatique et ne doivent pas être prescrit en première intention pour le traitement de l'HTA^{47,48} ;
- l'Amitriptyline à cause de sa forte activité anticholinergique et du risque de sédation et d'hypotension orthostatique⁴⁸.

Au total, 19 interactions sur 41 à impact clinique élevé sont en lien avec au moins un MPI, soit 46,3%.

IV – 4 – B) Interaction à impact clinique faible

IV – 4 – B – a) Interactions avec précautions d'emploi

Les interactions PE sont celles qui ont été le plus détectées dans notre étude, avec 60% des interactions.

Tableau 13 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles cardiaque

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| Troubles cardiaques | Torsades de pointes | Amiodarone † | Acébutolol | 2 (0,4) |
| | | | Bisoprolol | 4 (0,7) |
| | | | Bumétanide † | 2 (0,4) |
| | | | Clonidine † | 1 (0,2) |
| | | | Digoxine † | 2 (0,4) |
| | | | Furosémide † | 22 (3,9) |
| | | | Prednisolone | 1 (0,2) |
| | | | Prednisone | 1 (0,2) |
| | | | Rivastigmine | 1 (0,2) |
| | | | Chloroquine | Bisoprolol |
| | | Citalopram † | Dutastéride | 1 (0,2) |
| | | | Furosémide † | 1 (0,2) |
| | | | Nebivolol | 1 (0,2) |
| | | Domperidone | Bisoprolol | 1 (0,2) |
| | | | Furosémide † | 1 (0,2) |
| | | Escitalopram † | Sotalol | 1 (0,2) |
| | | | Bisoprolol | 1 (0,2) |
| | | | Donépézil | 1 (0,2) |
| | | Hydroxyzine † | Esomeprazole | 1 (0,2) |
| | | | Amiodarone † | 2 (0,4) |
| | | | Atenolol | 2 (0,4) |
| Bisoprolol | 2 (0,4) | | | |
| Dutastéride | 2 (0,4) | | | |
| Furosémide † | 5 (0,9) | | | |
| Sotalol | Hydrochlorothiazide † | 1 (0,2) | | |
| | Furosémide † | 2 (0,4) | | |
| Troubles de l'automatisme | Amiodarone † | Acébutolol | 1 (0,2) | |
| | | Bisoprolol | 4 (0,7) | |
| | Digoxine † | Amiodarone † | 2 (0,4) | |
| | Flecaïne | Acébutolol | 1 (0,2) | |
| Bradycardie excessive | Amiodarone † | Bisoprolol | 1 (0,2) | |
| | | Bisoprolol | 4 (0,7) | |
| Troubles du rythme graves par l'association Digoxine + calcium | Digoxine † | Calcium | 1 (0,2) | |
| Sous-total | | | | 76 (13,6) |
| Total | | | | 557 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à risque de provoquer des torsades de pointes (tableau 13) concernent l'association :

- De deux antiarythmiques (Amiodarone et Digoxine) ;

- D'un torsadogène (Amiodarone, Chloroquine, Citalopram, Dompéridone, Hydroxyzine) avec un bêta-bloquant (Atenolol, Bisoprolol, Sotalol) ou un hypokaliémiant (Furosémide) ;
- De l'Escitalopram avec de l'(Es)oméprazole.

De plus, 71 interactions sur les 76 à risque de provoquer des troubles cardiaques sont en lien avec un MPI, soit 93,4%.

Tableau 14 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles du métabolisme et de la nutrition

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) | |
|--------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|----------------------|------------------|---------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyperkaliémie | Fosinopril | Amiloride† | 1 (0,2) | |
| | | Candesartan | Spironolactone† | 1 (0,2) | |
| | Hypokaliémie | Furosémide† | Digoxine† | Bumétanide† | 1 (0,2) |
| | | | Bumétanide† | Bumétanide† | 2 (0,4) |
| | | Digoxine† | Digoxine† | 3 (0,5) | |
| | | Prednisolone | Prednisolone | 1 (0,2) | |
| | | Hydrochlorothiazide† | Hydrochlorothiazide† | 3 (0,5) | |
| | | Hypokaliémie ou hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal | Furosémide† | Eplérénone† | 1 (0,2) |
| | | | Spironolactone† | 1 (0,2) | |
| | Alcalose | Kayexalate | Fosrénol | 1 (0,2) | |
| Sous-total | | | | 15 (2,7) | |
| Total | | | | 557 (100) | |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à risque d'induire une hyperkaliémie (tableau 14) associent un IEC ou ARA2 (Fosinopril ou Candesartan) avec un diurétique épargneur de potassium (Amiloride ou Spironolactone).

Pour ce qui est des interactions PE pouvant provoquer une hypokaliémie (tableau 14), il s'agissait de l'association d'un diurétique de l'anse avec de l'hydrochlorothiazide ou avec un cortisonique, par synergie au niveau de l'élimination rénale du potassium⁷⁵.

Par ailleurs, 14 interactions sur les 15 à risque de provoquer des troubles du métabolisme et de la nutrition sont en lien avec un MPI, soit 93,3%.

Tableau 15 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles endocriniens

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Troubles endocriniens | Hypoglycémie par l'association bêta-bloquant + hypoglycémiant | Acébutolol | Glimépiride† | 1 (0,2) |
| | | | Répaglinide | 2 (0,4) |
| | | Atenolol | Insuline asparte | 1 (0,2) |
| | | | Insuline glargine | 1 (0,2) |
| | | | Insuline humaine | 1 (0,2) |
| | | | Répaglinide | 1 (0,2) |
| | | Bisoprolol | Insuline asparte | 1 (0,2) |
| | | | Insuline glargine | 2 (0,4) |
| | | | Insuline humaine | 2 (0,4) |
| | | | Insuline lispro | 1 (0,2) |
| | Nebivolol | Répaglinide | 2 (0,4) | |
| | | Vildagliptine | 1 (0,2) | |
| | Sotalol | Insuline glargine | 1 (0,2) | |
| | Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes | Levothyroxine | Calcium | 3 (0,5) |
| | | | Calcium vit D3 | 1 (0,2) |
| Esomeprazole | | | 4 (0,7) | |
| Fer | | | 2 (0,4) | |
| Kayexalate | | | 4 (0,7) | |
| Oméprazole | | | 2 (0,4) | |
| Hypoglycémie par l'association IEC + insuline | Perindopril | Insuline asparte | 1 (0,2) | |
| | | Insuline humaine | 1 (0,2) | |
| | Ramipril | Insuline detemir | 1 (0,2) | |
| | | Insuline glargine | 2 (0,4) | |
| | | Insuline humaine | 1 (0,2) | |
| Hyperglycémie par l'association bêta-2-mimétique + hypoglycémiant | Insuline humaine | Salbutamol | 1 (0,2) | |
| Sous-total | | | | 43 (7,7) |
| Total | | | | 557 (100) |

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à risque de provoquer une hypoglycémie (tableau 15) concernent l'association d'un bêta-bloquant avec un hypoglycémiant (Répaglinide, Vildagliptine ou insulines). Cette PE est due aux bêta-bloquants qui peuvent masquer les symptômes d'une hypoglycémie⁷⁵.

Les interactions PE pouvant provoquer la diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes (tableau 15) concernent l'association des hormones thyroïdiennes (Levothyrox®, Euthyral®, ...) avec :

- Soit un inhibiteur de la pompe à proton car ils augmentent le pH gastrique et modifient la pharmacocinétique des hormones thyroïdiennes⁷⁵ ;
- Soit du calcium, du fer oral ou des résines chélatrices par chélation des hormones thyroïdiennes⁷⁵.

De plus, 1 interaction sur les 43 à risque de provoquer des troubles endocriniens est en lien avec un MPI, soit 2,3%.

Tableau 16 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles gastro-intestinaux

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) | |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Troubles gastro-intestinaux | Association avec des médicaments chélateurs | Kayexalate | Levothyroxine | 3 (0,5) | |
| | | | MPO | 207 (37,2) | |
| | | Rénagel | 1 (0,2) | | |
| | Association avec des topiques gastro-intestinaux | Rénagel | Alginat/Bicarbonat | MPO | 56 (10,1) |
| | | | | MPO | 9 (1,6) |
| | | Chélation entre le fer et le calcium | Fosrénol | MPO | 34 (6,1) |
| | | | | Fer | 14 (2,5) |
| | | | | Calcium | 3 (0,5) |
| Chélation entre le zinc et le calcium | Zinc | Calcium | 3 (0,5) | | |
| Chélation entre le zinc et le fer | Zinc | Fer | 2 (0,4) | | |
| Sous-total | | | | 329 (59,1) | |
| Total | | | | 557 (100) | |

MPO : Médicament Per Os. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à type d'associations avec des chélateurs, et celles avec des topiques gastro-intestinaux (tableau 16), concernent tous les médicaments pris par voie orale.

Tableau 17 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles hématologiques

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-------------------------|---------------------|---------------|-------------------------------|------------------|
| Troubles hématologiques | Risque hémorragique | Acénocoumarol | Allopurinol | 4 (0,7) |
| | | | Amiodarone † | 2 (0,4) |
| | | | Atorvastatine | 2 (0,4) |
| | | | Colchicine | 1 (0,2) |
| | | | Paracétamol/Tramadol † | 1 (0,2) |
| | | | Simvastatine | 1 (0,2) |
| | | Fluindione | Allopurinol | 5 (0,9) |
| | | | Amiodarone † | 8 (1,4) |
| | | | Atorvastatine | 6 (1,1) |
| | | | Fluvastatine | 1 (0,2) |
| | | | Héparine calcique | 1 (0,2) |
| | Pravastatine | 1 (0,2) | | |
| | Simvastatine | 4 (0,7) | | |
| Sous-total | | | | 37 (6,6) |
| Total | | | | 557 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à risque hémorragique (tableau 17) concernent les associations d'un antivitamine K avec l'Allopurinol, ou l'Amiodarone, ou du Paracétamol, ou une héparine, ou la colchicine, ou une statine (Atorvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Simvastatine).

De plus, 11 interactions sur les 37 à risque de provoquer des troubles hématologiques sont en lien avec un MPI, soit 29,7%.

Tableau 18 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles musculo-squelettiques

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------------|------------------|
| Troubles musculo-squelettiques | Rhabdomyolyse | Atorvastatine | Verapamil † | 1 (0,2) |
| | | | Colchicine | 2 (0,4) |
| | | Simvastatine | Amiodarone † | 3 (0,5) |
| | | | Amlodipine | 1 (0,2) |
| Sous-total | | | | 7 (1,3) |
| Total | | | | 557 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE pouvant mener à une rhabdomyolyse (tableau 18) sont dues aux associations :

- De Simvastatine ou Atorvastatine avec l'Amlodipine ou l'Amiodarone ou le Vérapamil, par diminution du métabolisme hépatique de la Simvastatine⁷⁵ ;
- De la Colchicine avec l'Atorvastatine.

De plus, 4 interactions sur les 7 à risque de provoquer des troubles musculo-squelettiques sont en lien avec un MPI, soit 57,1%.

Tableau 19 : Médicaments impliqués dans les interactions PE des troubles vasculaires

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Troubles vasculaires | Risque d'hypotension brutale et/ou d'insuffisance rénale | Bumétanide † | Candesartan | 1 (0,2) |
| | | | Irbesartan | 1 (0,2) |
| | | | Losartan | 1 (0,2) |
| | | Furosémide † | Amlodipine/Valsartan | 1 (0,2) |
| | | | Candesartan | 4 (0,7) |
| | | | Enalapril | 1 (0,2) |
| | | | Fosinopril | 1 (0,2) |
| | | | Irbesartan | 9 (1,6) |
| | | | Losartan | 4 (0,7) |
| | | | Perindopril | 4 (0,7) |
| | Hydrochlorothiazide † | Ramipril | 6 (1,1) | |
| | | Telmisartan | 3 (0,5) | |
| | | Valsartan | 3 (0,5) | |
| | Hypertension à l'arrêt de l'AHC | Clonidine † | Amlodipine/Valsartan | 1 (0,2) |
| | | | Candesartan | 1 (0,2) |
| | | Rilménidine † | Enalapril | 1 (0,2) |
| | | | Irbesartan | 1 (0,2) |
| | | | Perindopril | 1 (0,2) |
| | Hypertension à l'arrêt de l'AHC | Clonidine † | Bisoprolol | 1 (0,2) |
| | | | Acébutolol | 1 (0,2) |
| Rilménidine † | | Bisoprolol | 1 (0,2) | |
| | | Metoprolol | 1 (0,2) | |
| | | Nebivolol | 2 (0,4) | |
| Sous-total | | | 50 (9,0) | |
| Total | | | 557 (100) | |

AHC : Anti-Hypertenseur d'action Centrale. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Les interactions PE à risque d'hypotension brutale et/ou d'IR (tableau 19) concernent l'association d'un diurétique hypokaliémiant avec un ARA2 ou un IEC.

Les interactions à risque d'hypertension à l'arrêt de l'AHC concernent un AHC (Clonidine ou Rilménidine) avec un bêta-bloquant (Acébutolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol).

De plus, toutes les interactions à risque de provoquer des troubles vasculaires, c'est-à-dire 50, sont en lien avec un MPI, soit 100%.

D'après les critères de Beers et la liste de la Laroche, des MPI sont retrouvées dans 151 interactions sur les 557 interactions AD, soit 27,1%. Dans ces derniers, on note :

- le Vérapamil à cause d'un risque de rétention hydrique et par exacerbation de l'insuffisance cardiaque si le patient en est atteint⁴⁸ ;

- l'Amiodarone dans la fibrillation auriculaire du fait de l'existence d'alternatives plus sûres⁴⁸ ;
- la Spironolactone et l'Amiloride chez les patients souffrant d'IRC sévère à cause du risque d'hyperkaliémie qu'ils entraînent⁴⁸ ;
- Les diurétiques (Bumétanide, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Amiloride, Spironolactone, Eplérénone), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme l'Escitalopram et le Citalopram, et le Tramadol à cause d'un risque d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique⁴⁸ ;
- la Rilménidine et la Clonidine à cause du risque élevé d'hypotension orthostatique et ne doivent pas être prescrit en première intention pour le traitement de l'HTA^{47,48} ;
- la Digoxine en première ligne de traitement de la fibrillation auriculaire ou de l'insuffisance cardiaque à cause du risque de toxicité de la molécule et par l'existence d'alternatives plus sûres⁴⁸ ;
- l'Hydroxyzine et les antihistaminiques H1 à cause des effets anticholinergiques à type de somnolence et de vertiges⁴⁷ ;
- Le Glimépiride et les sulfamides hypoglycémiantes de longue durée d'action à cause du risque d'hypoglycémie prolongée⁴⁸.

IV – 4 – B – b) Interactions à prendre en compte

Les interactions APEC sont les deuxièmes plus fréquentes, avec 331 interactions détectées (35,6%).

Tableau 20 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles auriculaires et labyrinthiques

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-----------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| Troubles auriculaires et labyrinthiques | Ototoxicité | Furosémide [†] | Bumétanide [†] | 2 (0,6) |
| Sous-total | | | | 2 (0,6) |
| Total | | | | 331 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC à risque d'ototoxicité (tableau 20) concernent l'association de diurétiques de l'anse (Furosémide et Bumétanide).

Toutes les interactions à risque de provoquer des troubles auriculaires et labyrinthiques concernent des MPI, c'est-à-dire 2 (100%).

Tableau 21 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles cardiaques

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------|
| Troubles de l'automatisme | | Amiodarone† | Acébutolol | 2 (0,6) |
| | | | Digoxine† | 2 (0,6) |
| | | Diltiazem† | Rilménidine† | 1 (0,3) |
| | | Flecaïne | Acébutolol | 1 (0,3) |
| Troubles cardiaques | Bradycardie excessive | Amiodarone† | Acébutolol | 2 (0,6) |
| | | | Bisoprolol | 4 (1,2) |
| | | | Clonidine† | 1 (0,3) |
| | | Bisoprolol | Digoxine† | 2 (0,6) |
| | | | Rivastigmine | 1 (0,3) |
| | | | Atenolol | 1 (0,3) |
| | | | Clonidine† | 1 (0,3) |
| Sous-total | | | | 18 (5,4) |
| Total | | | | 331 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC pouvant provoquer une bradycardie excessive (tableau 21) associent deux médicaments bradycardisants dont l'Amiodarone, la Clonidine, la Digoxine ou un bêta-bloquant (Acébutolol, Bisoprolol).

De plus, 16 interactions sur les 18 à risque de provoquer des troubles cardiaques sont en lien avec un MPI, soit 88,9%.

Tableau 22 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles du métabolisme et de la nutrition

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Hyperkaliémie | | Amlodipine/Valsartan | Perindopril | 1 (0,3) |
| | | Irbesartan | Héparine calcique | 1 (0,3) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyponatrémie | Furosémide† | Bumétanide† | 2 (0,6) |
| | | | Citalopram† | 1 (0,3) |
| | | | Eplérénone† | 1 (0,3) |
| | | | Hydrochlorothiazide† | 3 (0,9) |
| | | | Paroxétine† | 2 (0,6) |
| | | | Spironolactone† | 1 (0,3) |
| Hypercalcémie | Hydrochlorothiazide† | Calcium | 3 (0,9) | |
| Sous-total | | | | 15 (4,5) |
| Total | | | | 331 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC majorant le risque d'hyponatrémie (tableau 22) concernent l'association de deux hyponatrémiants : tous les diurétiques, les ISRS comme la Paroxétine ou le Citalopram.

De plus, 13 interactions sur les 15 à risque de provoquer des troubles du métabolisme et de la nutrition concernent des MPI, soit 86,7%.

Tableau 23 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles du système nerveux

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) | | |
|-----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| Troubles du système nerveux | Sédation | Alprazolam† | Lorazépam† | 1 (0,3) | | |
| | | | Mirtazapine† | 1 (0,3) | | |
| | | | Paracétamol/Opium/Caféine | 1 (0,3) | | |
| | | | Zopiclone | 1 (0,3) | | |
| | | Bromazépam† | Paracétamol/Tramadol† | 1 (0,3) | | |
| | | Clonazépam† | Tiapride† | 1 (0,3) | | |
| | | Hydroxyzine† | Amitriptyline† | 1 (0,3) | | |
| | | Lorazépam† | Lorazépam† | 2 (0,6) | | |
| | | | Fentanyl | 1 (0,3) | | |
| | | | Amitriptyline† | 1 (0,3) | | |
| | | | Zolpidem | 1 (0,3) | | |
| | | | Paracétamol/Tramadol† | 1 (0,3) | | |
| | | | Fentanyl | 1 (0,3) | | |
| | | | Hydroxyzine† | 1 (0,3) | | |
| | | | Alprazolam† | 1 (0,3) | | |
| | | | Amitriptyline† | 1 (0,3) | | |
| | | | Clonazépam† | 1 (0,3) | | |
| | | | Clorazépate† | 1 (0,3) | | |
| | | | Hydroxyzine† | 2 (0,6) | | |
| | | | Rilménidine† | Loprazolam† | 1 (0,3) | |
| | | | | Lorazépam† | 2 (0,6) | |
| | | | | Méprobamate/Acéprométazine† | 1 (0,3) | |
| | | | | Paracétamol/Opium/Cafféine | 1 (0,3) | |
| | | | | Paracétamol/Tramadol† | 1 (0,3) | |
| | | | | Zolpidem | 1 (0,3) | |
| | | | Rivastigmine | Méprobamate† | 1 (0,3) | |
| | | | Zolpidem | Hydroxyzine† | 2 (0,6) | |
| | | | | Oxazépam† | 1 (0,3) | |
| | | | Zopiclone | Mirtazapine† | 1 (0,3) | |
| | | | | Morphine | 1 (0,3) | |
| | | | | Nefopam | 1 (0,3) | |
| | | | Dépression respiratoire | Alprazolam† | Paracétamol/Opium/Cafféine | 1 (0,3) |
| | | | | Bromazépam† | Paracétamol/Tramadol | 1 (0,3) |
| | | Oxazépam† | Fentanyl | 1 (0,3) | | |
| | Convulsions | Paracétamol/Tramadol† | Méprobamate/Acéprométazine† | 1 (0,3) | | |
| Sous-total | | | | 39 (11,8) | | |
| Total | | | | 331 (100) | | |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC majorant le risque de sédation (tableau 23) associent les benzodiazépines avec des morphiniques (Fentanyl, Morphine), antihistaminiques (Hydroxyzine), antipsychotiques (Tiapride), anti-dépresseurs (Amitryptiline, Mirtazapine) ou des hypnotiques (Zopiclone, Zolpidem).

De plus, 37 interactions sur les 39 à risque de provoquer des troubles hématologiques sont en lien avec un MPI, soit 94,9%.

Tableau 24 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles endocriniens

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Troubles endocriniens | Hypoglycémie par l'association bêta-bloquant + hypoglycémiant | Bisoprolol | Répaglinide | 2 (0,6) |
| | Augmentation de la concentration en Répaglinide par le Clopidogrel | Clopidogrel | Répaglinide | 3 (0,9) |
| Sous-total | | | | 5 (1,5) |
| Total | | | | 331 (100) |

Les interactions APEC par augmentation de la concentration en Répaglinide (tableau 24) concernent ce dernier lorsqu'il est associé au Clopidogrel.

Tableau 25 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles gastro-intestinaux

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | Association avec des laxatifs | Macrogol | MPO | 48 (14,5) |
| | Akinésie colique ou constipation sévère | Méprobamate/Acéprométazine† | Paracétamol/Tramadol† | 1 (0,3) |
| | | Hydroxyzine | Fentanyl | 1 (0,3) |
| Sous-total | | | | 50 (15,1) |
| Total | | | | 331 (100) |

MPO : Médicament Per Os. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interaction APEC avec les laxatifs (tableau 25) concernent leur association avec tous les médicaments per os.

De plus, 2 interactions sur les 50 à risque de provoquer des troubles gastro-intestinaux sont en lien avec un MPI, soit 4,0%.

Tableau 26 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles hématologiques

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|-------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|
| Troubles hématologiques | Risque hémorragique | Acénocoumarol | Paracétamol/Tramadol† | 1 (0,3) |
| | | | Acénocoumarol | 1 (0,3) |
| | | | Clopidogrel | 4 (1,2) |
| | | Acide acétylsalicylique | Escitalopram† | 1 (0,3) |
| | | | Fluindione | 3 (0,9) |
| | | | Venlafaxine† | 1 (0,3) |
| | | Clopidogrel | Amitriptyline† | 2 (0,6) |
| | | | Citalopram† | 1 (0,3) |
| | | | Escitalopram† | 1 (0,3) |
| | | Fluindione | 1 (0,3) | |
| Sous-total | | | | 16 (4,8) |
| Total | | | | 331 (100) |

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC avec un risque hémorragique (tableau 26) concernent l'association :

- D'un antiagrégant plaquettaire (AAP), avec une dose quotidienne comprise entre 50 et 375 mg pour l'Acétylsalicylate, avec un anticoagulant oral direct (AOD) ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou un ISRS ou un imipraminique ou un glucocorticoïde ;
- D'un AOD avec du Tramadol.

De plus, 7 interactions sur les 16 à risque de provoquer des troubles hématologiques sont en lien avec un MPI, soit 43,8%.

Tableau 27 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles rénaux et urinaires

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------------|
| Troubles rénaux et urinaires | IR, hypotension et hyperkaliémie par l'association IEC + ARA2 | Amlodipine/Valsartan | Perindopril | 1 (0,3) |
| | | Irbesartan | Fosinopril | 1 (0,3) |
| | Effets atropiniques cumulés | Tiotropium (Spiriva) | Fénotérol/Ipratropium (Bronchodual) | 1 (0,3) |
| Sous-total | | | | 3 (0,9) |
| Total | | | | 331 (100) |

IR : Insuffisance Rénale. IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion. ARA2 : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine 2.

† : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC à risque de provoquer une IR avec hypotension et hyperkaliémie (tableau 27) concernent l'association d'un IEC (Perindopril, Fosinopril) avec un ARA2 (Valsartan, Irbesartan).

Tableau 28 : Médicaments impliqués dans les interactions APEC des troubles vasculaires

| Système d'organe | Affection | Médicament 1 | Médicament 2 | n (%) | |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------|
| Troubles vasculaires | Hypotension orthostatique | Alfuzozine | Acébutolol | 1 (0,3) | |
| | | | Amlodipine | 3 (0,9) | |
| | | | Atenolol | 1 (0,3) | |
| | | | Furosémide † | 2 (0,6) | |
| | | | Urapidil | 1 (0,3) | |
| | | | Valsartan | 1 (0,3) | |
| | | Amitriptyline† | Acébutolol | 1 (0,3) | |
| | | | Amlodipine | 1 (0,3) | |
| | | | Furosémide † | 1 (0,3) | |
| | | | Rilménidine † | 1 (0,3) | |
| | | Bisoprolol | Méprobamate/Acéprométazine † | Valsartan | 1 (0,3) |
| | | | | Furosémide † | 1 (0,3) |
| | | Clorzébate/Acépromazine/Acéprométazine † | Prazosine † | | 1 (0,3) |
| | | | | | 1 (0,3) |
| | | Irbesartan | Fosinopril | | 1 (0,3) |
| | | | | Furosémide † | 1 (0,3) |
| | | | | Lercanidipine | 1 (0,3) |
| | | Lévodopa/Carbidopa | Ramipril | | 1 (0,3) |
| | | | | Rilménidine † | 1 (0,3) |
| | | | | | 1 (0,3) |
| Méprobamate/Acéprométazine † | Bisoprolol | | 1 (0,3) | | |
| | | Furosémide † | 1 (0,3) | | |
| | | Manidipine | 1 (0,3) | | |
| | | Ramipril | 1 (0,3) | | |
| Molsidomine | Rilménidine † | | 1 (0,3) | | |
| | | Bisoprolol | 1 (0,3) | | |
| | | Clonidine † | 1 (0,3) | | |
| | | Fosinopril | 1 (0,3) | | |
| | | Furosémide † | 1 (0,3) | | |
| | | Irbesartan | 1 (0,3) | | |
| Urapidil | Amlodipine | | 1 (0,3) | | |
| | | Bisoprolol | 1 (0,3) | | |
| | | Furosémide † | 4 (1,2) | | |
| | | Perindopril | 1 (0,3) | | |
| | | Prazosine † | 1 (0,3) | | |
| | | Rilménidine † | 1 (0,3) | | |
| | | Sotalol | 1 (0,3) | | |
| Telmisartan | 1 (0,3) | | | | |
| Perindopril | Acébutolol | | 1 (0,3) | | |
| | | Amlodipine/Valsartan | 1 (0,3) | | |
| | | Bisoprolol | 2 (0,6) | | |
| | | Furosémide † | 4 (1,2) | | |
| | | Hydrochlorothiazide † | 1 (0,3) | | |
| | | Manidipine | 1 (0,3) | | |

| | | |
|---------------------|-----------------------------|----------|
| | Rilménidine† | 2 (0,6) |
| | Amlodipine | 1 (0,3) |
| | Bisoprolol | 2 (0,6) |
| Prazosine† | Bumétanide† | 1 (0,3) |
| | Furosémide† | 3 (0,9) |
| | Lercanidipine | 1 (0,3) |
| | Losartan | 2 (0,6) |
| | Tamsulosine | 1 (0,3) |
| Tamsulosine | Amlodipine | 2 (0,6) |
| | Bisoprolol | 2 (0,6) |
| | Bumétanide† | 1 (0,3) |
| | Furosémide† | 2 (0,6) |
| | Losartan | 1 (0,3) |
| | Nebivolol | 1 (0,3) |
| Trinitrine | Amlodipine | 3 (0,9) |
| | Amlodipine/Valsartan | 1 (0,3) |
| | Bisoprolol | 4 (1,2) |
| | Bumétanide† | 2 (0,6) |
| | Candesartan | 1 (0,3) |
| | Diltiazem† | 1 (0,3) |
| | Furosémide† | 7 (2,1) |
| | Hydrochlorothiazide† | 1 (0,3) |
| | Losartan | 1 (0,3) |
| | Manidipine | 2 (0,6) |
| | Perindopril | 1 (0,3) |
| | Prazosine† | 1 (0,3) |
| | Ramipril | 2 (0,6) |
| | Rilménidine† | 3 (0,9) |
| | Sotalol | 1 (0,3) |
| Tamsulosine | 1 (0,3) | |
| Urapidil | 2 (0,6) | |
| Urapidil | Acébutolol | 1 (0,3) |
| | Amlodipine | 5 (1,5) |
| | Amlodipine/Valsartan | 1 (0,3) |
| | Atenolol | 1 (0,3) |
| | Bisoprolol | 2 (0,6) |
| | Candesartan | 1 (0,3) |
| | Clonidine† | 1 (0,3) |
| | Félodipine | 1 (0,3) |
| | Fosinopril | 2 (0,6) |
| | Furosémide† | 12 (3,6) |
| | Hydrochlorothiazide† | 2 (0,6) |
| | Irbesartan | 2 (0,6) |
| | Isradipine | 1 (0,3) |
| | Lercanidipine | 1 (0,3) |
| | Manidipine | 3 (0,9) |
| Amiloride† | 1 (0,3) | |
| Nebivolol | 1 (0,3) | |
| Nicardipine | 2 (0,6) | |
| Perindopril | 2 (0,6) | |
| Ramipril | 1 (0,3) | |
| Rilménidine† | 7 (2,1) | |
| Valsartan | 1 (0,3) | |

| | | | |
|----------------------------------------------------------|---------------|-------------------|---------|
| Hypotension par défaillance cardiaque chez le patient IC | Amlodipine | Acébutolol | 1 (0,3) |
| | | Atenolol | 3 (0,9) |
| | | Bisoprolol | 4 (1,2) |
| | | Nebivolol | 1 (0,3) |
| | | Pindolol | 1 (0,3) |
| | | Sotalol | 1 (0,3) |
| | Féلودipine | Metoprolol | 1 (0,3) |
| | Isradipine | Atenolol | 1 (0,3) |
| | Lercanidipine | Bisoprolol | 3 (0,9) |
| | | Metoprolol | 1 (0,3) |
| | | Nebivolol | 1 (0,3) |
| | Manidipine | Acébutolol | 1 (0,3) |
| | | Bisoprolol | 1 (0,3) |
| Nicardipine | Acébutolol | 1 (0,3) | |
| | Nebivolol | 1 (0,3) | |
| Sous-total | | 183 (55,3) | |
| Total | | 331 (100) | |

IC : Insuffisant Cardiaque. † : Médicament potentiellement inapproprié chez le sujet âgé.

Les interactions APEC majorant le risque d'hypotension orthostatique (tableau 28) concernent l'association :

- De médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique comme les alpha-bloquants (Prazosine, Tamsulosine, Alfuzosine), antiparkinsoniens (Levodopa/Carbidopa), anti-angoreux (Nicorandil, Molsidomine), AHC (Rilménidine, Urapidil, Clonidine), neuroleptiques (Clorzébate/Acépromazine/Acéprométazine), imipraminiques (Amitriptyline), inhibiteurs calciques (Verapamil, Diltiazem) ;
- Avec un médicament abaissant la pression artérielle : bêta-bloquants (Acébutolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Pindolol, Sotalol), IEC (Ramipril, Perindopril, Fosinopril), diurétiques (Furosémide, Indapamide, Amiloride, Hydrochlorothiazide, Bumétanide), dihydropyridines (Amlodipine, Féلودipine, Isradipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine), ARA2 (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan), AHC (Rilménidine, Urapidil, Clonidine), Trinitrine.

Aussi, les interactions APEC majorant le risque d'hypotension par défaillance cardiaque chez le patient IC (tableau 28) concernent l'association d'un bêta-bloquant (Acébutolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Pindolol, Sotalol, y compris les collyres) avec une dihydropyridine (Amlodipine, Féلودipine, Isradipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine), par addition des effets inotropes négatifs et inhibition des réflexes sympathiques par les bêta-bloquants⁷⁵.

De plus, 84 interactions sur les 183 à risque de provoquer des troubles vasculaires sont en lien avec un MPI, soit 45,9%.

D'après les critères de Beers et la liste de la Laroche, des MPI sont retrouvées dans 161 interactions sur les 331 interactions APEC, soit 48,6%. Dans ces derniers, on note :

- le Diltiazem et le Vérapamil à cause d'un risque de rétention hydrique et par exacerbation de l'insuffisance cardiaque si le patient en est atteint⁴⁸ ;
- l'Amiloride chez les patients souffrant d'IRC sévère à cause du risque d'hyperkaliémie qu'il entraîne⁴⁸ ;
- les diurétiques (Bumétanide, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Amiloride, Eplérénone), les ISRS (Citalopram, Escitalopram, Paroxetine, Venlafaxine), la Mirtazapine et le Tramadol à cause d'un risque d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique⁴⁸ ;
- les benzodiazépines (Alprazolam, Bromazépam, Clonazépam, Clorazépate, Loprazolam, Lorazépam, Oxazépam) à cause de l'augmentation du risque de chute, de fracture, de confusion et de délires⁴⁸ ;
- la Rilménidine, la Clonidine et la Prazosine à cause du risque élevé d'hypotension orthostatique et ne doivent pas être prescrit en première intention pour le traitement de l'HTA^{47,48} ;
- l'Amiodarone dans la fibrillation auriculaire du fait de l'existence d'alternatives plus sûres ;
- la Digoxine en première ligne de traitement de la fibrillation auriculaire ou de l'insuffisance cardiaque à cause du risque de toxicité de la molécule et par l'existence d'alternatives plus sûres⁴⁸ ;
- l'Hydroxyzine et les antihistaminiques H1 à cause des effets anticholinergiques à type de somnolence et de vertiges⁴⁷ ;
- le Méprobamate à cause du risque de dépendance et de sédation⁴⁸
- l'Amitriptyline à cause de sa forte activité anticholinergique et du risque de sédation et d'hypotension orthostatique⁴⁸.

Dans les interactions médicamenteuses ayant un impact clinique faible, 312 interactions sur les 888 impliquent au moins un MPI, soit 35,1%.

Au total, tous niveaux confondus, ce sont 331 (35,6%) interactions qui concernent au moins un MPI, dont 5 (71,4%) interactions CI, 14 (41,2%) interactions AD, 151 (27,1%) interactions PE et 161 (48,6%) interactions APEC.

V – Discussion

Cette étude met en lumière le nombre important d'interactions médicamenteuses auxquelles sont soumis les patients âgés insuffisants rénaux chroniques sévères, avec 9,29 interactions par patient. Néanmoins, 95,9% des interactions n'impliquent pas un risque clinique important pour le patient, notamment les interactions affectant le système gastro-intestinal ou encore les hypotensions orthostatiques. Toutefois, les IAM ayant l'impact clinique le plus élevé concernent des médicaments torsadogènes. Avec la présence de MPI dans 35,6% des interactions de notre étude dont, respectivement, 43,6% des interactions à impact clinique élevé, des optimisations médicamenteuses sont possibles afin de limiter l'apparition d'EIM dans cette population.

Ce nombre important d'interactions détectées dans notre étude est comparable aux données de la littérature.

V – 1) Comparaison à la littérature internationale

Notre étude retrouve donc 929 interactions médicamenteuses dans un échantillon de 100 patients. Lorsque l'on compare ce résultat avec l'étude de Sommer et al.⁹⁰ et celle de Santos-Díaz G. et al.⁹¹, qui détectent respectivement 1591 interactions chez 200 patients (âge médian de 78 ans ; DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73m²), 929 chez 112 patients (âge moyen de 77,1 ± 10,4 ans ; DFGe entre 0 et plus de 90 mL/min/1,73m²), les résultats de notre étude sont comparables.

Dans notre étude, le nombre d'interactions par patient est de 9,29, ce qui est également comparable aux résultats de la revue de la littérature de Oliveira LM et al.⁹² parmi 34 articles qui retrouve un nombre d'interactions par patient entre 1,2 et 30,6 interactions.

Concernant l'impact clinique des interactions médicamenteuses, notre étude détecte moins d'interactions à impact clinique élevé avec 41 interactions à impact clinique élevé (0,41 par patient) contre 359 interactions classées « sérieuses » (1,8 par patient) dans l'étude de Sommer et al.⁹⁰ et 116 (1,04 par patient) dans l'étude de Santos-Díaz G. et al.⁹¹. Les

interactions médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées sont à risque de torsades de pointes, d'hémorragie et d'hyperkaliémie dans notre étude et celle de Sommer et al.⁹⁰, tandis que dans l'étude de Santos-Díaz G. et al.⁹¹, il s'agit principalement de troubles du système cardiovasculaire et nerveux.

Nos résultats en termes d'impact clinique et de type d'interaction diffèrent avec les résultats des études précédemment citées principalement à cause des populations et des logiciels employés à la détection des interactions. On note une hétérogénéité des résultats qui est notamment liée aux logiciels employés à la détection des interactions : Lexicomp® MediQ® chez Sommer et al.⁹⁰ et Santos-Díaz G. et al.⁹¹ ; Drug-Reax System®, critères de Beers, Medscape Drug Interaction Checker®, Epocrates Interaction Check® dans la revue de Oliveira LM et al.⁹² et Thériaque® dans notre étude. Chaque logiciel utilise une base de données et une classification des interactions qui est différente.

V – 2) Interactions cliniquement significatives

V – 2 – A) Associations contre-indiquées

Les interactions CI de la cohorte concernent une association de deux médicaments torsadogènes, à l'exception de la chloroquine qui est susceptible d'induire des torsades de pointes. L'ANSM, à travers son thésaurus, différencie les médicaments torsadogènes des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes. La différence se situe sur la possibilité du médicament à induire des torsades de pointes seul lorsqu'il est torsadogène, ou en association s'il est susceptible d'induire des torsades de pointes⁷⁵.

Les interactions concernant des torsadogènes sont classées à la fois en interactions CI et AD depuis la publication du Thésaurus interactions ANSM du 26/01/2016. C'est pour cette raison que les interactions impliquant des torsadogènes augmentent la proportion d'interactions à impact clinique élevé pour le patient. La liste de ces torsadogènes est la suivante (les éléments en gras sont les plus torsadogènes)⁷⁵ :

- Amiodarone,
- **Citalopram,**
- Disopyramide,
- **Domperidone,**
- Dronedarone,
- Erythromycine IV,
- **Escitalopram,**
- Hydroquinidine,
- **Hydroxyzine,**
- Mequitazine,
- Moxifloxacine,
- **Pipéraquline,**
- Quinidine,
- Sotalol,
- Spiramycine,

- Toremifene,
- Vandétanib,
- Vincamine IV

L'incidence des torsades de pointes est difficilement évaluable, mais certaines études européennes estiment qu'il y a entre 0,8 et 1,2 cas par million d'habitants⁹³, jusqu'à 4 cas par millions d'habitants en Allemagne⁹⁴. Par ailleurs, dans près de 60% des cas, ces torsades de pointes sont induites par des médicaments torsadogènes⁹⁴. De plus, les femmes semblent être plus à risque de torsades de pointes du fait d'un intervalle QT plus long en moyenne⁹⁵. La mortalité due aux torsades de pointes est difficilement quantifiable à cause d'une sous-estimation du nombre de cas lorsqu'un patient décède d'un arrêt cardiaque avant la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG)⁹⁶. Mais il y a tout de même un risque de décès toutes causes confondues 3 fois plus important chez les patients exposés à des torsadogènes en comparaison à la population générale⁹⁷.

Dans certaines indications, il existe des alternatives avec médicaments non torsadogène :

- Le Citalopram ou l'Escitalopram peuvent être remplacés par la Sertraline ;
- L'Hydroxyzine peut être remplacé par l'Oxazepam ou le Lorazepam ;
- Le Sotalol peut être remplacé par tout autre bêta-bloquant.

Dans d'autres cas, le médicament n'est pas substituable, notamment les anti-infectieux, ou alors les alternatives sont également inductrices de torsades de pointes, comme les antiarythmiques et les antiémétiques.

Une surveillance rapprochée par ECG et la prévention des hypokaliémies sont donc recommandées lorsque leur utilisation ne peut être évitée⁹⁸.

V – 2 – B) Associations déconseillées

En ce qui concerne les interactions AD, le type d'interaction majeur est le risque hémorragique, avec l'association de l'Acétylsalicylate de lysine avec un anti-vitamine K (AVK) (Acénocoumarol ou Fluindione) ou avec le Clopidogrel. Il s'agit d'un risque hémorragique majoré par accumulation des effets anti-agrégants plaquettaires ou anticoagulants, et qui s'exprime principalement sous la forme d'hémorragies digestives⁷⁵. Le risque concernant ce type d'interaction médicamenteuse est à nuancer car elles font l'objet d'indications cardiovasculaires où on recherche une meilleure efficacité antithrombotique, comme une cardiopathie stentée chez un patient présentant également une fibrillation auriculaire⁹⁹. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique ont une prévalence de maladie

cardiovasculaire deux fois plus importante que la population générale, avec près de 7 patients sur 10 atteints, dont la fibrillation auriculaire chez près de 2 patients IR sur 10¹⁰⁰. Chez ces patients, le risque de mortalité est augmenté de 66% par rapport à la population âgée de plus de 65 ans¹⁰⁰.

Il est nécessaire de mettre en place un suivi régulier du patient, notamment de l'hémoglobine et du temps de saignement, et de réévaluer la balance bénéfices/risques du maintien d'une double anti-agrégation plaquettaire ou de l'association AAP/AVK. De plus, il est recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à proton pour les patients à haut risque d'hémorragie gastro-intestinale (antécédant d'ulcère gastroduodéal, âge supérieur à 65 ans)⁹⁹.

Le deuxième type d'interaction le plus retrouvé dans les AD est le risque d'hyperkaliémie par association d'ARA2 avec un IEC, du potassium ou un diurétique d'épargne potassique (Spironolactone). Ce risque est principalement dû à une action synergique des mécanismes d'action, par inhibition de l'élimination rénale du potassium¹⁰¹⁻¹⁰³, ou par apport de potassium exogène¹⁰⁴. Chez l'IR, les mécanismes de régulation de la kaliémie sont peu efficaces du fait de la diurèse réduite⁵⁹. Les associations d'IEC/ARA2, qui inhibent un mécanisme d'élimination rénale du potassium par le SRAA, avec des médicaments pouvant augmenter la kaliémie, présentent donc un risque particulièrement important chez le patient IR.

L'association d'un IEC à un ARA2 peut présenter un intérêt dans le traitement d'une protéinurie¹⁰⁵, mais présente un risque majoré d'angioœdème à bradykinine⁷⁵ et une augmentation du risque d'IR aiguë et d'hyperkaliémie face à l'utilisation d'un IEC ou ARA2 seul¹⁰⁶. Il est donc recommandé d'éviter l'association, du fait d'une balance bénéfices/risques défavorable. L'association d'un IEC/ARA2 à un diurétique d'épargne potassique fait partie des recommandations afin de prévenir la protéinurie, diminuer la tension artérielle et limiter la dégradation rénale mais est liée à une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et de gynécomastie¹⁰⁷. Néanmoins, la balance bénéfices/risques dans cette population reste favorable.

Le suivi régulier de la kaliémie reste le meilleur outil de prévention de l'hyperkaliémie induite par une interaction¹⁰⁸.

V – 3) Interactions à impact clinique faible

Les autres interactions, qui n'ont pas un impact clinique aussi marqué que les interactions médicamenteuses CI ou AD, représentent près que 96% des interactions de notre échantillon. Elles n'entraînent pas de contrainte majeure telle une surveillance rapprochée, mais il est possible d'optimiser les traitements pour limiter un éventuel impact clinique.

V – 3 – A) Associations avec précautions d'emploi

Parmi celles-ci, les associations avec des médicaments chélateurs, qui représentent la majorité des IAM PE de notre échantillon, concernent les résines chélatrices. Ces dernières, comme le Polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®, Resikali®) ou le Sévéramer (Renagel®, Renvela®), tapissent le tube intestinal en n'étant pas absorbés. Elles agissent en chélatant les ions potassiums pour les premiers, phosphates pour les seconds, empêchant leur absorption vers le compartiment sanguin. Néanmoins, la chélation n'est pas spécifique et l'absorption d'autres médicaments est également diminuée, notamment les hormones thyroïdiennes¹⁰⁹, le tacrolimus¹¹⁰ ou encore la ciclosporine¹¹¹. Devant le nombre potentiellement sous-estimé de chélations possibles par les résines¹¹², l'ANSM a mis en place une précaution d'emploi sur tous les médicaments administrés par voie orale et associés à une résine chélatrice. Cela explique les multiples interactions que l'on retrouve chez les patients de notre étude.

Comme ils sont indiqués chez les insuffisants rénaux chroniques sévères^{113,114}, chez lesquels ces ions ne sont plus correctement éliminés et s'accumulent dans l'organisme^{115,116}, leur déprescription n'est pas une solution profitable pour le patient. Afin de limiter ces interactions, il est conseillé d'administrer les médicaments à distance des résines chélatrices, en respectant un intervalle de deux heures entre les prises^{113,114}.

Cette recommandation est valable également lors de l'utilisation de topiques gastro-intestinaux, indiqués lors d'un épisode aigu de reflux gastro-œsophagien¹¹⁷.

V – 3 – B) Associations à prendre en compte

Pour ce qui est des interactions APEC, le principal risque est celui de l'hypotension orthostatique. Celle-ci est à prendre en considération puisqu'elle augmente le risque de mortalité totale et cardiovasculaire, avec un risque de chute¹¹⁸. Il est recommandé de la rechercher de manière systématique chez les populations à risque notamment âgée ou présentant plusieurs traitements anti-hypertenseurs, et les patients rapportant des épisodes

de lipothymie, syncope ou une chute non expliquée¹¹⁹. La cause iatrogène étant la plus fréquente, il est recommandé d'adapter le traitement hypertenseur en évitant les alpha-bloquants et les anti-hypertenseurs centraux qui induisent un risque d'hypotension¹²⁰. Également, les inhibiteurs de canaux calciques peuvent présenter un risque d'hypotension au cours des 12 premiers mois de traitement, mais peuvent être recommandés à faible dose¹²¹. Il est préférable de favoriser les IEC ou les ARA2 qui ont des effets bénéfiques dans la prévention de l'hypotension orthostatique, ainsi que les diurétiques de l'anse et thiazidiques lorsque le DFG le permet¹²¹.

Enfin, il est possible de prodiguer des conseils au patient, notamment une verticalisation précautionneuse au réveil ou après une position assise longue, le port d'une contention des membres inférieurs et une activité physique adaptée¹¹⁹.

Les laxatifs, lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments, peuvent entraîner une diminution de l'absorption d'autres médicaments qui lui sont associés, par diminution de la durée du transit intestinal. Ainsi il est recommandé de ne pas administrer les traitements habituels dans l'heure précédant la prise du laxatif¹²².

Les interactions entraînant une sédation concernent les associations de médicaments connus pour avoir un effet dépresseur du système nerveux central (opiacés, antihistaminiques passant la barrière hémato-encéphalique, benzodiazépines, anti-hypertenseurs centraux)⁷⁵.

Les recommandations sont propres à chaque classe médicamenteuse :

- Privilégier les benzodiazépines à demi-vie courte et à demi-dose de l'adulte (Oxazepam, Lorazepam) dans l'anxiolyse⁴⁷
- Utiliser des demi-doses d'opiacés lors de leur initiation en cas de douleur sévère¹²³
- Limiter l'usage des hypnotiques lors d'insomnie, en privilégiant la thérapie cognitivo-comportementale en première ligne¹²⁴. Les benzodiazépines ne démontrant pas d'efficacité sur le long terme¹²⁵, il est préférable de proposer un sevrage progressif¹²⁶.
- Privilégier les antihistaminiques de deuxième génération qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique (Cétirizine, Desloratadine, Loratadine)⁴⁷
- Ne pas traiter l'HTA par un anti-hypertenseur central sauf dans le cas d'HTA résistante et avec l'avis d'un spécialiste⁴⁷

V – 4) Médicaments potentiellement inappropriés

Une autre étude réalisée sur cette cohorte s'intéressant aux MPI a montré que 88,3% des patients présentent au moins un MPI dans leur traitement habituel¹²⁷. A cela s'ajoute les résultats de notre étude qui montre que ces derniers interviennent dans 35,6% des interactions médicamenteuses détectées et dans 43,6% des interactions à impact clinique élevé.

Dans cette catégorie de la population particulièrement fragile, il persiste encore de trop nombreux MPI. Avec l'existence d'alternatives ou de médicaments plus appropriés chez des patients insuffisants rénaux, il faut limiter la prescription de tels médicaments et réévaluer les traitements des patients, notamment par le biais des bilans de médication ou l'utilisation de logiciels et listes dédiés, afin de les arrêter.

V – 5) Forces et limites de l'étude

V – 5 – A) Forces de l'étude

Le principal intérêt de cette étude est qu'elle se base sur une cohorte de patients âgés et IRC sévère (DFGe < 20 mL/min/1,73m²). Il n'existe pas de données dans la littérature traitant des interactions médicamenteuses dans cette population. De plus, il y a un intérêt à détecter toutes les interactions y compris à impact clinique faible car il s'agit de patients déjà fragiles.

V – 5 – B) Limites de l'étude

Pour la détection des interactions, nous avons utilisé l'outil Thériaque® qui se base sur le thésaurus de l'ANSM et qui est la base de référence dans les hôpitaux français. Ce choix entraîne une difficulté lors de la comparaison avec la littérature internationale car il y a des différences entre les bases de données et la classification des IAM. On retrouve donc une hétérogénéité dans la classification du risque des interactions lors de la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature internationale. De plus, cette étude préliminaire n'a été conduite que sur une partie de la cohorte et nous n'avons pas d'information sur le suivi clinique et donc l'impact clinique qu'ont pu avoir les interactions médicamenteuses sur les patients. L'utilisation d'une seconde base de détection des interactions permettrait une comparaison plus aisée avec la littérature internationale.

Malgré ces limites, un nombre important d'interactions ont été détectées et ce, chez des patients déjà fragilisés du fait de leur IRC sévère. Les pharmaciens ont donc leur rôle à jouer

par le biais de leur expertise pharmaceutique, les bilans de médication, et la prévention de l'usage de médicaments potentiellement inapproprié, en collaboration pluridisciplinaire avec les médecins et soignants qui entourent le patient.

L'informatisation des prescriptions ont permis d'améliorer la sécurité des patients de manière générale par le biais de différentes alertes mais celles concernant les interactions médicamenteuses entraînent rarement une modification de la prescription¹²⁸. A cela s'ajoute la fatigue des alertes lorsque celles-ci sont trop nombreuses et peu pertinentes, entraînant un inattention¹²⁹. Dans le contexte des patients aussi fragiles que ceux de notre étude, il est important de prendre en compte ces alertes lorsqu'elles se présentent.

V – 6) Rôle du pharmacien

Par ses compétences complémentaires à celles des prescripteurs et son expertise pharmaceutique, le pharmacien hospitalier participe de plus en plus à la sécurisation de la prise en charge du patient. Il participe activement à la continuité des traitements en réalisant les conciliations médicamenteuses. Celles-ci consistent à multiplier les sources fiables pour établir le traitement du patient avant et après son hospitalisation afin de détecter les divergences (arrêt, ajout, adaptation posologique...) et ainsi éviter les erreurs médicamenteuses¹³⁰.

Tout au long du parcours patient, le pharmacien réalise également l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Il vérifie l'indication des médicaments, leur posologie, identifie les interactions médicamenteuses et les médicaments potentiellement inappropriés. Il peut alors proposer des adaptations de traitement ou de posologie au prescripteur qui est libre de les accepter ou non, afin d'éviter les erreurs médicamenteuses avant qu'elles n'adviennent¹³¹.

Pour les patients les plus à risques, il peut réaliser des bilans partagé de médication (ou bilans de médication) qui consiste à analyser les traitements du patient grâce à son expertise pharmaceutique afin de les optimiser, réduire le risque d'EIM et améliorer l'observance thérapeutique, en s'entretenant avec le patient¹³². En fonction du profil du patient, il peut notamment identifier les MPI et leur trouver des alternatives, en lien avec le prescripteur.

Il peut également intervenir auprès de ce dernier afin de s'assurer de son adhésion au traitement et l'améliorer par le biais d'interventions pharmaceutiques ponctuels ou d'ateliers

d'éducation thérapeutique du patient¹³³. Ces actions permettent également au patient de prendre part activement à sa prise en charge et de la sécuriser^{134,135}.

Ces différentes interventions pharmaceutiques concourent à l'amélioration de la qualité de vie du patient, de différents paramètres cliniques et à la satisfaction du patient¹³⁶.

Cette étude met donc également en avant le rôle que peuvent jouer les pharmaciens hospitaliers pour limiter les interactions des patients de néphrologie, notamment celles ayant un impact clinique élevé : torsades de pointes, risque hémorragique et hyperkaliémie notamment.

VI - Conclusion

Ce premier échantillon de la cohorte PSPA met en évidence la problématique d'interactions médicamenteuses à impact clinique élevé au sein de patients déjà fragilisés par leur âge et leur maladie rénale. Certaines classes de médicaments étant plus représentées, notamment les antiarythmiques, les anticoagulants, les hyperkaliémifiants et les anti-hypertenseurs. Elle permet donc d'orienter les prescripteurs et les pharmaciens sur les interactions les plus fréquentes et les plus à risque afin de les identifier et pouvoir adapter la thérapie, notamment en mettant en place des bilans de médication chez ces patients. Il apparaît alors nécessaire de continuer l'étude sur le reste de la cohorte PSPA et en rajoutant un second logiciel de détection qui sera employé afin de limiter les hétérogénéités retrouvées lors de la comparaison avec la littérature internationale.

Références bibliographiques

1. Vieillissement. <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance>. Consulté le 16/03/2022
2. Bilan démographique 2021 – Bilan démographique 2021 | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136?sommaire=6036447>. Consulté le 26/03/2022
3. Legrain, S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. (2005).
4. Nicolas Sirven, Yann Bourgueil. La prévention de la perte d'autonomie.
5. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#consulter>. Consulté le 16/03/2022
6. Évolution de la population – Tableaux de l'économie française | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277615?sommaire=4318291>. Consulté le 16/03/2022
7. Espérance de vie - Mortalité | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6037739>. Consulté le 16/03/2022
8. Boss, G. R. & Seegmiller, J. E. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West. J. Med.* **135**, 434–440 (1981).
9. Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F. & Camici, G. G. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 1952–1967 (2017).
10. Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A. & Butler, J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **74**, 804–813 (2019).
11. Vasan, R. S. *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* **287**, 1003–1010 (2002).
12. Redfield, M. M. *et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **289**, 194–202 (2003).
13. Cho, S. J. & Stout-Delgado, H. W. Aging and Lung Disease. *Annu. Rev. Physiol.* **82**, 433–459 (2020).

14. Ferrucci, L., de Cabo, R., Knuth, N. D. & Studenski, S. Of Greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **67**, 13–16 (2012).
15. Cruz-Jentoft, A. J. & Sayer, A. A. Sarcopenia. *Lancet Lond. Engl.* **393**, 2636–2646 (2019).
16. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **48**, 16–31 (2019).
17. Mayhew, A. J. *et al.* The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* **48**, 48–56 (2019).
18. Coryell, P. R., Diekman, B. O. & Loeser, R. F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **17**, 47–57 (2021).
19. Li, Y., Wei, X., Zhou, J. & Wei, L. The Age-Related Changes in Cartilage and Osteoarthritis. *BioMed Res. Int.* **2013**, 916530 (2013).
20. Bijlsma, J. W. J., Berenbaum, F. & Lafeber, F. P. J. G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet Lond. Engl.* **377**, 2115–2126 (2011).
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation --- United States, 2007-2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 1261–1265 (2010).
22. Russell, R. M. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**, 1203S-1207S (1992).
23. Schmucker, D. L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp. Gerontol.* **40**, 650–659 (2005).
24. Schmucker, D. L. Aging and the liver: an update. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **53**, B315-320 (1998).
25. Chahal, H. S. & Drake, W. M. The endocrine system and ageing. *J. Pathol.* **211**, 173–180 (2007).
26. Peters, R. Ageing and the brain. *Postgrad. Med. J.* **82**, 84–88 (2006).
27. Abbott, N. J., Rönnebeck, L. & Hansson, E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 41–53 (2006).

28. Sharshar, T., Hopkinson, N. S., Orlikowski, D. & Annane, D. Science review: The brain in sepsis--culprit and victim. *Crit. Care Lond. Engl.* **9**, 37–44 (2005).
29. Trollor, J. N. & Valenzuela, M. J. Brain ageing in the new millennium. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **35**, 788–805 (2001).
30. Jacobs, J. R. *et al.* Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth. Analg.* **80**, 143–148 (1995).
31. Glasscock, R., Denic, A. & Rule, A. D. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. *J. Bras. Nefrol. Orgao Of. Soc. Bras. E Lat.-Am. Nefrol.* **39**, 59–64 (2017).
32. Devlin, C. M., Simms, M. S. & Maitland, N. J. Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int.* **127**, 389–399 (2021).
33. Mayersohn, M. Drug absorption. *J. Clin. Pharmacol.* **27**, 634–638 (1987).
34. Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.* **41**, 67–76 (2009).
35. Fan, J. & de Lannoy, I. A. M. Pharmacokinetics. *Biochem. Pharmacol.* **87**, 93–120 (2014).
36. Mortazavi, S. S. *et al.* Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open* **6**, e010989 (2016).
37. WHO. Medication Safety in Polypharmacy. (2019).
38. Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L. & Caughey, G. E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **17**, 230 (2017).
39. IRDES. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées. (2015).
40. Field, T. S. *et al.* Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 1349–1354 (2004).
41. Field, T. S. *et al.* Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch. Intern. Med.* **161**, 1629–1634 (2001).
42. Frazier, S. C. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J. Gerontol. Nurs.* **31**, 4–11 (2005).
43. Neutel, C. I., Perry, S. & Maxwell, C. Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **11**, 97–104 (2002).

44. Zia, A., Kamaruzzaman, S. B. & Tan, M. P. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad. Med.* **127**, 330–337 (2015).
45. Jyrkkä, J., Enlund, H., Korhonen, M. J., Sulkava, R. & Hartikainen, S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* **26**, 1039–1048 (2009).
46. Calderón-Larrañaga, A. *et al.* Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* **62**, e821-826 (2012).
47. Laroche, M.-L., Bouthier, F., Merle, L. & Charmes, J.-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev. Med. Interne* **30**, 592–601 (2009).
48. 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.* **67**, 674–694 (2019).
49. O’Mahony, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* **44**, 213–218 (2015).
50. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>. Consulté le 20/05/2022
51. Wallace, M. A. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN J.* **68**, 800, 803–816, 819–820; quiz 821–824 (1998).
52. Spruill, W. J., Wade, W. E. & Cobb, H. H. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **6**, 153–160 (2008).
53. Levey, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* **130**, 461–470 (1999).
54. Levey, A. S., Greene, T. & Kusek, J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **155** (2000).

55. Levey, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–612 (2009).
56. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l’adulte - Rapport d’évaluation. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation. Consulté le 22/05/2022
57. Lameire, N. H. *et al.* Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* **100**, 516–526 (2021).
58. Levey, A. S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron* **146**, 302–305 (2022).
59. Levey, A. S. & Coresh, J. Chronic kidney disease. *Lancet Lond. Engl.* **379**, 165–180 (2012).
60. Transplantation d’organes / Greffe · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/transplantation-organes-greffe/>. Consulté le 20/05/2022
61. Teitelbaum, I. Peritoneal Dialysis. *N. Engl. J. Med.* **385**, 1786–1795 (2021).
62. Canaud, B., Vienken, J., Ash, S., Ward, R. A., & Kidney Health Initiative HDF Workgroup. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **13**, 1435–1443 (2018).
63. Poggio, E. D. & Rule, A. D. A critical evaluation of chronic kidney disease—should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a ‘disease’? *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 698–700 (2009).
64. Delanaye, P., Glassock, R. J., Pottel, H. & Rule, A. D. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *Clin. Biochem. Rev.* **37**, 17–26 (2016).
65. Delanaye, P. *et al.* CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **30**, 1785–1805 (2019).

66. Interactions entre les médicaments.
<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/interactions-medicamenteuses>. Consulté le 21/03/2022
67. Neuvonen, P. J. & Kivistö, K. T. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. *Clin. Pharmacokinet.* **27**, 120–128 (1994).
68. Welling, P. G. Interactions affecting drug absorption. *Clin. Pharmacokinet.* **9**, 404–434 (1984).
69. du Souich, P., Verges, J. & Erill, S. Plasma protein binding and pharmacological response. *Clin. Pharmacokinet.* **24**, 435–440 (1993).
70. Perucca, E. Plasma protein binding of phenytoin in health and disease: relevance to therapeutic drug monitoring. *Ther. Drug Monit.* **2**, 331–344 (1980).
71. Lynch, T. & Price, A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am. Fam. Physician* **76**, 391–396 (2007).
72. Niemi, M., Backman, J. T., Fromm, M. F., Neuvonen, P. J. & Kivistö, K. T. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.* **42**, 819–850 (2003).
73. Jonker, D. M., Visser, S. A. G., van der Graaf, P. H., Voskuyl, R. A. & Danhof, M. Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug-drug interactions in vivo. *Pharmacol. Ther.* **106**, 1–18 (2005).
74. Résumé des Caractéristiques du Produit - Bromazepam. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157296.htm>. Consulté le 21/03/2022
75. Thesaurus des interactions medicamenteuses. 257 (2020).
76. Fiche info - MOVENTIG 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62964361>. Consulté le 21/03/2022
77. Thériaque - sources d'informations.
<https://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=4>. Consulté le 17/05/2022

78. Interactions médicamenteuses : 28 nouvelles substances ajoutées au thésaurus 2015 de l'ANSM. VIDAL <https://www.vidal.fr/actualites/14867-interactions-medicamenteuses-28-nouvelles-substances-ajoutees-au-thesaurus-2015-de-l-anism.html>. Consulté le 17/05/2022
79. Interactions Médicamenteuses Prescrire : disponible dans l'Application Prescrire. <https://www.prescrire.org/Fr/123/513/49138/0/PositionDetails.aspx>. Consulté le 17/05/2022
80. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>. Consulté le 21/03/2022
81. Hines, L. E. & Murphy, J. E. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **9**, 364–377 (2011).
82. Juurlink, D. N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A. & Redelmeier, D. A. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* **289**, 1652–1658 (2003).
83. Palleria, C. *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* **18**, 601–610 (2013).
84. Rosas-Carrasco, O. *et al.* The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev. Investig. Clin. Organo Hosp. Enfermedades Nutr.* **63**, 564–573 (2011).
85. Pergolizzi, J. V. *et al.* Economic impact of potential drug-drug interactions among osteoarthritis patients taking opioids. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* **12**, 33–44 (2012).
86. Summers, K. H., Puenpatom, R. A., Rajan, N., Ben-Joseph, R. & Ohsfeldt, R. Economic impact of potential drug-drug interactions in opioid analgesics. *J. Med. Econ.* **14**, 390–396 (2011).
87. Pergolizzi, J. V. *et al.* Economic impact of potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among chronic low back pain patients taking opioids. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* **12**, 45–56 (2012).

88. Moranne, O., Couchoud, C., Vigneau, C., & PSPA Study Investigators. Characteristics and treatment course of patients older than 75 years, reaching end-stage renal failure in France. The PSPA study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **67**, 1394–1399 (2012).
89. ICH. Guide d'introduction à MedDRA Version 24.0. (2021).
90. Sommer, J., Seeling, A. & Rupprecht, H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs Aging* **37**, 359–372 (2020).
91. Santos-Díaz, G. *et al.* Prevalence of Potential Drug-Drug Interaction Risk among Chronic Kidney Disease Patients in a Spanish Hospital. *Pharmaceutics* **12**, E713 (2020).
92. de Oliveira, L. M., Diel, J. do A. C., Nunes, A. & da Silva Dal Pizzol, T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci. Pract.* **28**, 4–9 (2021).
93. Molokhia, M. *et al.* Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 386–395 (2008).
94. Sarganas, G. *et al.* Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **16**, 101–108 (2014).
95. Thomas, S. H. L. & Behr, E. R. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **81**, 420–427 (2016).
96. Schwartz, P. J. & Woosley, R. L. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 1639–1650 (2016).
97. Straus, S. M. J. M. *et al.* Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* **26**, 2007–2012 (2005).
98. Keren, A. *et al.* Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation* **64**, 1167–1174 (1981).
99. Visseren, F. L. J. *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J.* **42**, 3227–3337 (2021).

100. Aursulesei, V. & Costache, I. I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin. Cardiol.* **42**, 774–782 (2019).
101. Résumé des Caractéristiques du Produit - Valsartan. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224640.htm>. Consulté le 28/03/2022
102. Résumé des Caractéristiques du Produit - Ramipril. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195582.htm>. Consulté le 28/03/2022
103. Résumé des Caractéristiques du Produit - Aldactone. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224643.htm>. Consulté le 28/03/2022
104. Résumé des Caractéristiques du Produit - Diffu-K. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0208228.htm>. Consulté le 28/03/2022
105. Doulton, T. W. R., He, F. J. & MacGregor, G. A. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 **45**, 880–886 (2005).
106. Fried, L. F. *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1892–1903 (2013).
107. Chung, E. Y. *et al.* Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**, CD007004 (2020).
108. Eschmann, E., Beeler, P. E., Schneemann, M. & Blaser, J. Developing strategies for predicting hyperkalemia in potassium-increasing drug-drug interactions. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA* **24**, 60–66 (2017).
109. Skelin, M. *et al.* Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin. Ther.* **39**, 378–403 (2017).
110. Merkle, M., Wornle, M. & Rupperecht, H. D. The effect of sevelamer on tacrolimus target levels. *Transplantation* **80**, 707 (2005).

111. Pieper, A.-K. *et al.* The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **19**, 2630–2633 (2004).
112. van Berlo-van de Laar, I. R. F., Prins-Can, I., de Lange, A. A., Taxis, K. & Jansman, F. G. A. Binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate in vitro. *Pharmacol. Res. Perspect.* **9**, e00834 (2021).
113. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sevelamer. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0261731.htm>. Consulté le 22/03/2022
114. Résumé des Caractéristiques du Produit - Resikali. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218583.htm>. Consulté le 22/03/2022
115. Kovesdy, C. P. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 653–662 (2014).
116. Vervloet, M. G. & van Ballegooijen, A. J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **93**, 1060–1072 (2018).
117. Résumé des Caractéristiques du Produit - Gaviscon. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0210802.htm>. Consulté le 28/03/2022
118. Farrell, M. C. & Shibao, C. A. Morbidity and mortality in orthostatic hypotension. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **229**, 102717 (2020).
119. Recommandations Hypotension orthostatique. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hypotension-orthostatique-4054.html>. Consulté le 27/03/2022
120. Ermasova', 'Svetlana A. & Shvarts', 'Yury G. Transient hypotension in elderly hypertensive patients: what and how to manage? vol. 22 <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/transient-hypotension-in-elderly-hypertensive-patients-what-and-how-to-manage>. Consulté le 27/03/2022
121. Hamrahian, S. M. & Falkner, B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **956**, 307–325 (2017).

122. Résumé des caractéristiques du produit - MOVICOL, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60885246&typedoc=R>. Consulté le 27/03/2022
123. Naples, J. G., Gellad, W. F. & Hanlon, J. T. Managing Pain in Older Adults: The Role of Opioid Analgesics. *Clin. Geriatr. Med.* **32**, 725–735 (2016).
124. Insomnia: Behavioral Treatment in the Elderly - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210445/>. Consulté le 27/03/2022
125. Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A. & Busto, U. E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* **331**, 1169 (2005).
126. Insomnies chez les personnes âgées : quelle approche ? *Revue Medicale Suisse* <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-132/insomnies-chez-les-personnes-agees-quelle-approche>. Consulté le 27/03/2022
127. Roux-Marson, C. *et al.* Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr.* **20**, 87 (2020).
128. Page, N., Baysari, M. T. & Westbrook, J. I. A systematic review of the effectiveness of interruptive medication prescribing alerts in hospital CPOE systems to change prescriber behavior and improve patient safety. *Int. J. Med. Inf.* **105**, 22–30 (2017).
129. Fant, C. & Adelman, D. Too many medication alerts: How alarm frequency affects providers. *Nurse Pract.* **43**, 48–52 (2018).
130. Birkeland, S. F., Gerdes, L. U., Tomsen, D. V., Andersen, H. B. & Plessen, C. von. [Medication reconciliation]. *Ugeskr. Laeger* **180**, V12170918 (2018).
131. Langebrake, C. *et al.* Clinical pharmacists' interventions across German hospitals: results from a repetitive cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pharm.* **44**, 64–71 (2022).
132. Mrozovski, J.-M. Le bilan de médication. *Actual. Pharm.* **56**, 29–30 (2017).
133. Presley, B., Groot, W. & Pavlova, M. Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Res. Soc. Adm. Pharm. RSAP* **15**, 1057–1067 (2019).

134. Agoritsas, T., Bovier, P. A. & Perneger, T. V. Patient reports of undesirable events during hospitalization. *J. Gen. Intern. Med.* **20**, 922–928 (2005).
135. Weissman, J. S. *et al.* Comparing patient-reported hospital adverse events with medical record review: do patients know something that hospitals do not? *Ann. Intern. Med.* **149**, 100–108 (2008).
136. Al Raiisi, F. *et al.* Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. *Int. J. Clin. Pharm.* **41**, 630–666 (2019).

Abstract: Drug-drug interactions in elderly patients with advanced chronic kidney disease: A preliminary study of the "Parcours de Soins des Personnes Âgées" cohort

Interactions médicamenteuses chez les patients âgés insuffisants rénaux chroniques avancés : Etude préliminaire sur la cohorte « Parcours de Soins des Personnes Âgées »

La maladie rénale chronique sévère associée à un âge avancé implique une prise en charge médicamenteuse qui est lourde et compliquée pour les patients mais également pour les prescripteurs. Ces conditions entraînent une polymédication pourvoyeuse de potentielles interactions médicamenteuses qui peuvent impliquer un risque clinique important pour le patient. L'étude réalisée a donc pour objectif principal de décrire la prévalence et le type d'interactions médicamenteuses retrouvées au sein d'une population de patients âgés, insuffisants rénaux avancés et polymédiqués.

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique réalisée sur la cohorte de l'étude « Parcours de Soins Personnes Âgées ». Cette dernière concerne 24 centres de néphrologie français sur 4 mois dans chaque centre au cours de l'année 2009-2010.

Dans notre échantillon de 100 patients, 929 interactions médicamenteuses ont été détectées dont 41 (4,4%) ayant un impact clinique élevé pour le patient. Ces dernières engendrent notamment un risque de torsades de pointes, d'hémorragie ou encore d'hyperkaliémie. Par ailleurs, 331 (35,6%) interactions, dont 19 (43,6%) sur les 41 interactions à impact clinique élevé, impliquent au moins un médicament potentiellement inapproprié chez la personne âgée, dont l'utilisation doit être évitée.

Ainsi, il est nécessaire de sécuriser la prise en charge médicamenteuse de ces patients fragiles notamment par une concertation pluridisciplinaire en lien avec le médecin spécialiste et le développement de bilans de médication par le pharmacien.

Mots-clés : Insuffisance rénale chronique, personnes âgées, interactions médicamenteuses, néphrologie, médicaments potentiellement inappropriés.