

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



- FACULTE DE MEDECINE -

- DEPARTEMENT DE PHARMACIE -

Introgénie Médicamenteuse Chez Le Sujet Agé

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de « DOCTEUR EN PHARMACIE »

Session : JUILLET 2021

Soutenue Par :

- **BELMOKHTAR Ibtissem**
- **HERAOUI Fatima Zohra**
- **KEDDAR Amel**

Encadrée Par : Dr NAILI Amine

Présentée devant :

- **Président : Pr. ABED.L « MCB en Anesthésie Réanimation »**

Membres de jury :

- **Pr. MAAMRI K. « MCB en Toxicologie »**

Remerciements

*D'abord nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.*

*Nous tenons également à vous remercier **Dr NAILI** notre promoteur, pour nous avoir confié ce travail. Vos connaissances, vos qualités professionnelles, vos compétences sont d'une valeur inestimable et ont enrichi ce travail.*

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

***Pr ABED L**, présidente du jury, vous nous faites un grand honneur et un plaisir en acceptant de présider ce jury de thèse.*

Nous sommes honorées que vous ayez accepté d'en être l'examineur et nous vous remercions pour cela

***Pr MAAMRI, Dr CHATER et Dr BENHAMIDA**, nous vous sommes très reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.*

*Un spécial remerciement au chef de département de pharmacie **Dr BENAZIZ.O***

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Enfin, nous ne pouvons achever ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les professeurs du département de Pharmacie pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*À mes parents **ABDELKARIM** et **SALIMA** , aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction. Merci pour votre éducation et de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.*

Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir Inch'allah.

Ce travail, de son A jusqu'à son Z, est dédié à vous.

*À mes chers frères **ADEL** et **RAFIK**, à ma sœur **RIHEM** Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous m'avez été d'un soutien irréprochable. Merci pour tout.*

À ma chère famille, merci pour le soutien moral et l'encouragement permanent.

À mes fidèles copines, pour leur aide, pour leur présence, pour le soutien psychologique depuis toutes ces années...

*À vous **Zola** et **Amel**, Merci pour la collaboration tout au long de cette étude. Je vous aime !*

À ceux que j'aime et qui m'aiment...

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien

Infaisible,

Merci d'être toujours là pour moi !

Ibtissem

Dédicaces

*I dedicate this modest work to my parents **Ahmed** and **Leila** whom I look up to.*

I wouldn't be here if it weren't for you two. I love and admire you enormously and I will make it my life's mission to make you proud of having me.

*To my dear family, my sister **Imene**, my brothers, **Sidali** and **Amine**, to my best friend **Ilhem**, my soulmate, to my cousin **Manel**.*

Thank you for being there for me and supporting me throughout everything.

I love you all very much.

*For my lovely partners, **Zola** and **Ibtissem**. You made this journey worth going through, you made all the hard work a little bit easier and so much more fun.*

I believe we did our best to support and bring the best out of each other and I am proud of us.

To everyone who provided mental or physical support, helping us make a difference. I appreciate you.

Amel

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*A mes très chers parents **Mohamed et Rabea** :*

A qui je dois tout,

Et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études.

Vous êtes la source de mes joies, le secret de ma force.

Vous serez toujours le modèle.

***Papa**, dans ta détermination, ta force, et ton honnêteté.*

***Maman**, dans ta bonté, ta patience, et ton dévouement pour nous.*

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer vie longue, santé, et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

*A mon adorable sœur **Sara** A mes chers frères **Badis et Hareth** :*

J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour fraternel authentique.

Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de vous.

Que Dieu vous garde mes intimes, et vous accorde tout le bonheur du monde.

*A ma chère nièce **Rania** qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille*

À ma chère famille, merci pour le soutien moral et l'encouragement permanent.

*Spéciale dédicace à mon **Fiancé, Abderrahmane Zigha** pour son soutien, ses conseils, sa tolérance, sa patience et sa confiance envers moi.*

*A mon promoteur **Dr. Naili Amine**, pour ses conseils, son soutien et ses dirigés du début jusqu'à la fin de ce travail.*

*A mes sœurette, **Amel et Ibtissem** pour leurs ententes et leurs sympathies.*

À mes fidèles copines, pour leur aide, pour leur présence, pour le soutien psychologique depuis toutes ces années...

Et enfin, à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation.

Merci d'être toujours là pour moi !

Fatma Zohra

Liste des Abréviations

- **AAP** : Antiagrégant Plaquettaire
- **ADH** : Hormone antidiurétique
- **ADR** : Adverse Drug Reactions
- **AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien
- **ALD** : affection longue durée
- **AOD**: Anticoagulants oraux directs
- **ARA II** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- **ASI** : Activité sympathomimétique intrinsèque
- **ASM** : Activité stabilisatrice de membrane
- **ATB** : Antibiotique
- **ATD** : Antidépresseur
- **AT III** : l'antithrombine III
- **AVK** : Les Antivitamines K
- **BZD** : Benzodiazépine
- **C3G** : Les céphalosporines de 3ème génération
- **CHU** : centre hospitalier universitaire
- **CNPM** : Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance
- **COX 1** : Cyclooxygénase 1
- **COX 2** : Cyclooxygénase 2
- **CYP450** : Cytochrome P450
- **DHP** : Dihydropyridines
- **ECG** : Electrocardiogramme
- **EIM** : Effets Indésirables Médicamenteux
- **EPH TOT** : Etablissement public hospitalier spécialisé en transplantation d'organes et tissus
- **EPSP**: Établissement public de santé de proximité
- **GABA** : acide gamma-aminobutyrique
- **GIR** : groupe iso-ressources
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HBPM**: Les Héparine de bas poids moléculaire
- **HMG CoA** : hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzymeA
- **HNF** : Les héparines non fractionnées
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **IV** : Intraveineuse
- **LCR** : Liquide céphalo rachidien
- **MDRD** : Modification of diet in renal disease
- **MNI** : Mononucléose infectieuse
- **NMDA** : acide *N*-méthyl-D-aspartique
- **NPH** : Neutral protamine Hagedorn

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PLP** : Protéines de liaison des pénicillines
- **PPAR- α** : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
- **RGO** : Reflux gastro-œsophagien
- **SC** : Sous cutanée
- **SHG** : Sulfamide hypoglycémiant
- **SNC** : Système nerveux central
- **SRAA** : Système rénine-angiotensine-aldostérone
- **T3** : La liothyronine
- **T4** : La lévothyroxine
- **TIH** : Les thrombopénies induites par héparine
- **VG** : Ventricule gauche

Liste des Tableaux

Tableau 1 : La détermination de Caractère évitable.

Tableau 2 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des β -bloquants.

Tableau 3 : Les caractères pharmacocinétiques des différents médicaments de système rénine-angiotensine.

Tableau 4 : Les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments de système rénine-angiotensine.

Tableau 5 : Les caractères pharmacocinétiques des principaux diurétiques.

Tableau 6 : Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'AMIODARONE.

Tableau 7 : Les caractères pharmacocinétiques des différents types d'Héparine.

Tableau 8 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des caractères pharmacocinétiques des AOD.

Tableau 10 : Les caractères pharmacocinétiques de l'aspirine.

Tableau 11 : Les effets indésirables de l'aspirine leurs nature et leurs degrés de gravité.

Tableau 12 : Récapitulatif des données pharmacocinétiques concernant les statines commercialisées.

Tableau 13 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes.

Tableau 14 : Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments de la maladie d'Alzheimer.

Tableau 15 : Les caractères pharmacocinétiques des AINS.

Tableau 16 : La nature de Effets indésirables des AINS et leurs degrés de gravité.

Tableau 17 : Les caractères pharmacocinétiques du paracétamol.

Tableau 18 : Les principaux effets indésirables de La paracétamol.

Tableau 19 : Les antalgiques opiacés Faibles existants.

Tableau 20 : Les caractères pharmacocinétiques des opiacées faibles.

Tableau 21 : Les caractères pharmacocinétiques des différents types d'insulines.

Tableau 22 : Effets indésirables courants d'Insuline.

Tableau 23 : Effets indésirables rares d'Insuline.

Tableau 24 : Critères pharmacocinétiques de chef de fil du Biguanides (metformine).

Tableau 25 : Pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiantes.

Tableau 26 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à la consommation des ATB.

Tableau 27 : Les caractères pharmacocinétiques des hormones T3 et T4.

Tableau 28 : La répartition de la population selon l'établissement.

Tableau 29 : Répartition de la population en fonction du sexe.

Tableau 30 : Etude statistique du facteur d'âge.

Tableau 31 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 32 : Etude statistique de facteur de poids.

Tableau 33 : Etude statistique de facteur de taille.

Tableau 34 : Etude statistique de L'IMC.

Tableau 35 : Classification de la population en fonction score de Fragilité.

Tableau 36 : Classification de la population en fonction score de Fragilité et du sexe.

Tableau 37 : La fréquence de la consommation des différentes classes médicamenteuses dans la population étudiée.

Tableau 38 : La fréquence de la mono/polymédication.

Tableau 39 : La fréquence des pathologies chez la population étudiée.

Tableau 40 : La fréquence de la iatrogénie chez la population étudiée.

Tableau 41 : Fréquence de la iatrogénie chez la population en fonction du sexe.

Tableau 42 : L'évaluation de la Iatrogénie en fonction de l'IMC.

Tableau 43 : L'évaluation de la fréquence de la iatrogénie en fonction de la fragilité.

Tableau 44 : Les classes médicamenteuses incriminées, et la fréquence de la iatrogénie probable dans chaque classe.

Liste des Figures

Figure 1 : Présentation des partenaires du Centre de pharmacovigilance et matériovigilance.

Figure 2 : Répartition des patients en fonction des établissements.

Figure 3 : Répartition de la population en fonction de sexe.

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.

Figure 5 : Répartition des 77 femmes en fonction d'âge.

Figure 6 : Répartition des 74 hommes en fonction d'âge.

Figure 7 : Classification des patients selon le score de fragilité.

Figure 8 : Classification de la population en fonction score de Fragilité et du sexe.

Figure 9 : La fréquence de la iatrogénie chez la population étudiée.

Figure 10 : La fréquence de la iatrogénie en fonction du sexe.

Figure 11 : L'évaluation de la iatrogénie en fonction de l'IMC.

Figure 12 : La fréquence de la iatrogénie dans chaque classe thérapeutique.

Sommaire

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

SOMMAIRE

INTRODUCTION..... 19

PARTIE THEORIQUE REVUE DE LITTERATURE

CHAPITRE I: SUJET AGE 22

1 Définitions..... 23

1.1 La personne âgée robuste..... 23

1.2 La personne âgée polypathologique 24

1.3 La personne âgée fragile 24

1.4 La personne âgée dépendante..... 25

2 Scores 25

3 Altérations 27

3.1 Les effets du vieillissement sur l'organisme 27

3.2 Les modifications physiologiques 27

3.2.1 Le Système cardiovasculaire 27

3.2.1.1 Les modifications structurales..... 27

3.2.1.1.1 Le cœur..... 27

3.2.1.1.2 Les vaisseaux..... 28

3.2.1.2 Les modifications fonctionnelles 29

3.2.1.2.1 Fonction myocardique 29

3.2.1.2.2 Fonction vasculaire 29

3.2.1.2.3 Débit cardiaque 29

3.2.1.3 Conséquences de ces modifications 30

3.2.1.3.1 Arythmie..... 30

3.2.1.3.2 L'ischémie..... 30

3.2.1.3.3 Le risque thrombotique 30

3.2.2 Le système respiratoire..... 30

3.2.2.1 La fonction nasale..... 30

3.2.2.2 Le système trachéo-bronchique 31

3.2.3 L'Appareil urinaire 31

3.2.3.1 Les reins 31

3.2.3.2	Uretères	32
3.2.3.3	Vessie	32
3.2.3.4	Urine	32
3.2.4	Le Système nerveux	33
3.2.4.1	Le Système nerveux central.....	33
3.2.4.2	Système nerveux périphérique.....	34
3.2.5	Le métabolisme	34
3.2.6	Organe de sens.....	35
3.2.6.1	Œil et vision	35
3.2.6.2	Audition, goût et odorat	35
3.2.6.3	Le toucher	35
3.2.7	Appareil digestif.....	35
3.2.7.1	La phase buccale	36
3.2.7.1.1	Les Dents.....	36
3.2.7.2	La phase gastrique	36
3.2.7.2.1	Au niveau d'estomac	36
3.2.7.3	La phase intestinale	36
3.2.7.3.1	Au niveau de l'intestin	36
3.2.7.3.2	Au niveau des glandes annexes	36
3.2.7.3.2.1	La glande salivaire	36
3.2.7.3.2.2	Foie et vésicule biliaire	37
3.2.7.3.2.3	Pancréas	37
3.2.7.4	Au niveau du tube digestif bas.....	37
3.2.8	Appareil locomoteur	38
3.2.8.1	Les tissus osseux	38
3.2.8.2	Les muscles.....	38
3.2.8.3	Les articulations.....	38
3.2.9	Les organes sexuels	39
3.2.10	Peau et phanères	39
3.2.10.1	Peau	39
3.2.10.2	Phanères	39
3.2.11	Système immunitaire	40
3.2.12	Fonctions cognitives	40
3.2.13	Les troubles hydro-électrolytiques	41
3.3	Les modifications pharmacologiques	42
3.3.1	Modifications pharmacocinétique	42
3.3.1.1	L'absorption	42
3.3.1.2	La distribution	43
3.3.1.3	Le métabolisme hépatique	43
3.3.1.4	L'élimination rénale	44
3.3.2	Modifications pharmacodynamiques	44
3.3.2.1	Au niveau du système cardio-vasculaire	44
3.3.2.2	Au niveau du système nerveux central	45

3.3.2.3	Au niveau du système endocrinien.....	45
CHAPITRE II : LA IATROGENIE.....		46
1	Définition	47
1.1	Etymologie.....	47
1.2	La iatrogénie médicamenteuse	48
1.2.1	Facteurs de risque de la iatrogénie médicamenteuse.....	49
1.2.1.1	Lié au Traitement	49
1.2.1.2	Liés aux Patients	49
2	Types De La Iatrogénie	52
2.1	La iatrogénie Évitable	52
2.1.1	Evaluation de l'Évitabilité.....	54
2.2	La iatrogénie inévitable.....	54
3	Médicaments.....	55
3.1	Médicaments utilisés en cardiologie.....	55
3.1.1	Les BétaBloquants	55
3.1.1.1	Médicaments existants	55
3.1.1.2	Mécanismes d'action	55
3.1.1.3	Caractéristiques pharmacocinétiques	56
3.1.1.4	Effets indésirables.....	57
3.1.2	Médicaments du système rénine-angiotensine	58
3.1.2.1	Médicaments existants	58
3.1.2.2	Mécanisme d'action	58
3.1.2.3	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	59
3.1.2.4	Effets indésirables.....	60
3.1.3	Les Inhibiteurs Calciques.....	61
3.1.3.1	Médicaments existants :.....	61
3.1.3.2	Mécanisme d'action.....	61
3.1.3.3	Caractéristiques pharmacocinétiques :	61
3.1.3.4	Effets indésirables.....	62
3.1.4	Les diurétiques	63
3.1.4.1	Médicaments existants :.....	63
3.1.4.2	Mécanisme d'action :.....	63
3.1.4.3	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	64
3.1.4.4	Effets indésirables.....	64
3.1.5	Les Anti Arythmiques.....	65
3.1.5.1	Médicaments existants.....	65
3.1.5.2	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	65
3.1.5.3	Effets indésirables de l'amiodarone.....	66
3.2	Les Anticoagulants	66

3.2.1 Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés	66
3.2.1.1 Médicaments existants	66
3.2.1.2 Mécanisme d'action.....	66
3.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	67
3.2.1.4 Effets indésirables.....	67
3.2.2 Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine k dépendants (AVK)	68
3.2.2.1 Médicaments existants.....	68
3.2.2.2 Mécanisme d'action	68
3.2.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	68
3.2.2.4 Effets indésirables.....	68
3.2.3 Anticoagulants oraux directs (AOD).....	69
3.2.3.1 Médicaments existants	69
3.2.3.2 Mécanismes d'action	69
3.2.3.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	69
3.2.3.4 Effets indésirables	70
3.2.4 Les Antiagrégants plaquettaires (AAP)	71
3.2.4.1 Acide acétylsalicylique (Aspirine)	71
3.2.4.1.1 Médicaments existants	71
3.2.4.1.2 Mécanismes d'action	71
3.2.4.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	71
3.2.4.1.4 Effets indésirables	72
3.3 Les Hypolipémiants	73
3.3.1.1 Médicaments existants	74
3.3.1.2 Mécanismes d'action.....	74
3.3.1.3 Caractéristiques Pharmacocinétique	74
3.3.1.4 Effets indésirables	75
3.4 Les médicaments utilisés en neuropsychiatrie	75
3.4.1 En psychiatrie	75
3.4.1.1 Les neuroleptiques	76
3.4.1.1.1 Médicaments existants	76
3.4.1.1.2 Mécanisme d'action	76
3.4.1.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	76
3.4.1.1.4 Effets indésirables	77
3.4.1.2 Anxiolytiques.....	78
3.4.1.2.1 Médicaments existants	78
3.4.1.2.2 Mécanismes d'action des Benzodiazépines	78
3.4.1.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	78
3.4.1.2.4 Effets indésirables	78
3.4.2 En Neurologie	79
3.4.2.1 Médicaments de la maladie d'Alzheimer	79
3.4.2.1.1 Médicaments existants	79
3.4.2.1.2 Mécanisme d'action	79
3.4.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	80

3.4.2.1.4 Effets indésirables	80
3.5 Les Anti-Inflammatoires	81
3.5.1 Les Anti Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS).....	81
3.5.1.1 Médicaments existants.....	81
3.5.1.2 Mécanismes d'action	81
3.5.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	82
3.5.1.4 Effets indésirables	82
3.5.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens(Corticoïdes)	83
3.5.2.1 Médicaments existants.....	83
3.5.2.2 Mécanismes d'action	83
3.5.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	83
3.5.2.4 Effets indésirables.....	84
3.6 Les Antalgiques.....	85
3.6.1 Les antalgiques périphériques	85
3.6.1.1 Acétaminophène (Paracétamol)	85
3.6.1.1.1 Mécanisme d'action	85
3.6.1.1.2 Caractéristiques pharmacocinétiques	85
3.6.1.1.3 Effets indésirables	86
3.6.2 Les antalgiques opiacés Faibles	87
3.6.2.1 Médicaments existants.....	87
3.6.2.2 Mécanisme d'action.....	88
3.6.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	88
3.6.2.4 Effets indésirables.....	88
3.7 Les Antidiabétiques	89
3.7.1 L'insuline	89
3.7.1.1 Caractéristiques pharmacocinétiques.....	89
3.7.1.2 Effets indésirables	90
3.7.2 Les Hypoglycémiantes oraux (Antidiabétiques oraux ADO)	91
3.7.2.1 Biguanides	91
3.7.2.1.1 Médicaments existant	91
3.7.2.1.2 Mécanismes d'action	91
3.7.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	91
3.7.2.1.4 Effets indésirables	91
3.7.2.2 Les Sulfamides Hypoglycémiantes	92
3.7.2.2.1 Médicaments existant	92
3.7.2.2.2 Mécanismes d'action.....	92
3.7.2.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	92
3.7.2.2.4 Effets indésirables	92
3.7.2.3 Les Glinides	93
3.7.2.3.1 Mécanisme d'action	93
3.7.2.3.2 Caractéristiques pharmacocinétiques	93
3.7.2.3.3 Effets indésirables	93
3.7.2.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases.....	93

3.7.2.4.1	Médicaments existants	93
3.7.2.4.2	Mécanismes d'action	93
3.7.2.4.3	Caractéristiques pharmacocinétiques	93
3.7.2.4.4	Effets indésirables	94
3.8	Anti-Infectieux	94
3.8.1	Les antibiotiques (ATB)	94
3.8.1.1	Médicaments existants	94
3.8.1.2	Mécanismes d'action	94
3.8.1.3	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	95
3.8.1.4	Effets indésirables.....	96
3.9	Traitements hormonaux.....	97
3.9.1	Hormones thyroïdiennes de synthèse	97
3.9.1.1	Médicaments existants.....	97
3.9.1.2	Mécanismes d'action	97
3.9.1.3	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	97
3.9.1.4	Effets indésirables.....	98
Chapitre III	: Pharmacovigilance	99
1	Généralité.....	100
1.1	Définition de la pharmacovigilance	100
1.2	But de la pharmacovigilance	100
1.3	Missions de la pharmacovigilance	100
1.4	Intérêt de la pharmacovigilance	101
2	La Pharmacovigilance en Algérie	101
2.1	Création et missions du Centre National de Pharmacovigilance et de	
Matériorvigilance (CNPM) :	101
2.1.1	Les missions de centre :	101
2.2	Organisation et fonctionnement du CNPM :	102
2.2.1	Types d'effets indésirables à déclarer :	102
2.2.2	Personnes ou organismes habilités à déclarer :	103
2.2.3	Outils de déclaration :	103
2.3	Organisation générale de la pharmacovigilance et de la Matériorvigilance en	
Algérie:	104
2.3.1	Partenaires	104
2.3.1.1	Au niveau local	104
2.3.1.2	Au niveau du territoire National	104
2.3.2	Gestion des notifications	105
2.3.2.1	Notification	105
2.3.2.2	Organisation d'une pré-enquête avec la participation	105
2.3.3	Composition du comité ad hoc	105

2.4	Organisation d'une enquête	106
2.5	Rôle des différents partenaires du système de pharmacovigilance	106
2.5.1	Les professionnels de la santé	106
2.5.2	Le CNPM	106
2.5.3	Le rôle du comité ad hoc	107
2.5.4	Les firmes pharmaceutiques	107
PARTIE PRATIQUE		
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE		
109		
1	Objectif de la recherche	110
1.1	Objectif principal.....	110
1.2	Objectif secondaire	110
2	Protocole de l'étude	110
2.1.1	Type et durée de l'étude	110
2.1.2	Population étudiée	110
2.1.2.1	Critères d'inclusion	110
2.1.2.2	Critères de non inclusion	110
2.1.2.3	Taille de l'échantillon	110
2.1.3	Procédure impliquée	111
3	Paramètres étudiés.....	112
4	Critères de jugement.....	112
5	Traitement Statistique	113
5.1	Type d'analyse	113
5.2	Technique de statistique	113
6	Moyens	113
6.1	Lieu d'étude	113
6.2	Personnels disponibles	114
6.3	Matériaux	114
CHAPITRE II : RESULTATS.....		
115		
1	Données globales	116
1.1	Répartition de la population selon les établissements	116
1.2	Caractéristiques de la population	117
1.2.1	Sexe.....	117
1.2.2	Âge	117
1.2.4	Poids, Taille et IMC (indice de masse corporelle).....	119
1.3	Fragilité	119

1.3.1	Fragilité en fonction du sexe	120
1.4	Consommation des Médicaments.....	121
2	Evaluation des résultats	122
2.1	Moyenne de consommation des médicaments et des pathologies	122
2.2	La Iatrogénie	123
2.2.1	Iatrogénie et sexe.....	124
2.2.2	Iatrogénie et IMC	125
2.2.3	La Iatrogénie et la Fragilité.....	126
2.3	Les médicaments incriminés	127
2.4	Les Troubles Causé par la Iatrogénie	129
2.4.1	Les troubles neurologiques	129
2.4.2	Les troubles cardio-vasculaires	
2.4.3	Les troubles digestives	129
2.4.4	Troubles dermatologiques.....	129
2.4.5	Autres troubles	129
	CHAPITRE III : DISCUSSION.....	130
1	Données démographiques.....	131
2	Médicaments incriminés.....	133
3	Effet iatrogène observé	134
4	La iatrogénie Évitable.....	135
5	Limites de l'étude	138
6	Recommandations.....	Error! Bookmark not defined.
7	Perspectives	140
	CONCLUSION	141
	ANNEXES	142
	BIBLIOGRAPHIE.....	159

Introduction

La baisse de la mortalité au troisième âge et l'accroissement de l'espérance de vie entraînent une augmentation de la proportion des personnes âgées. A l'échelle mondiale, les personnes de plus de soixante-cinq ans constituent 9,1% de la population ce qui donne environ 143 millions de personnes.(1)

En revanche, cette proportion d'âge représente 7% de la population algérienne ce qui est égal approximativement à 3 millions de personnes.(2)

Le vieillissement se manifeste par des changements physiologiques importants, Il s'associe à une augmentation de la prévalence des maladies chroniques.(3)

En France, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, le nombre moyen de maladies prévalentes est de 5,7 par personne.(4)

Ces polypathologies nécessitent le plus souvent la mise en œuvre de traitements médicamenteux. La polymédication, souvent légitime, augmente le risque d'apparition d'un effet indésirable (5,6) ainsi qu'une mauvaise observance. (7)

Le mésusage d'une molécule et/ou l'apparition d'un effet indésirable, regroupés sous le terme de : Iatrogénie médicamenteuse, peuvent, dans certains cas, dégrader suffisamment la santé du patient, provoquer une invalidité ou une incapacité importante ou durable, mettant en jeu son pronostic vital, voire entraîner son décès.

En France, les évènements indésirables médicamenteux (EIM) sont un véritable problème de santé publique et la lutte contre la iatrogénie reste un enjeu majeur des autorités de santé. Elle serait responsable de 130 milles hospitalisations, dont 10% sont des sujets âgés, et 10 000 décès par an. Tout bien considéré, la population des plus de 65 ans, polymédicamentés est la plus concernée.

L'étude de Bégau et al publiée en 2002 dans le British journal of clinical pharmacology (BJCP), a démontré que les effets indésirables médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans.(8)

Une autre étude de Doucet J publiée en 1999, démontre que 10 à 20% de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation (9). Ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés par la sous-notification et la sous-identification de nombreux événements iatrogènes.

Tandis que la iatrogénie médicamenteuse est fréquente et grave chez le sujet âgé, mais en grande partie évitable. Certaines études préconisent que l'âge, en lui-même, ne semble pas être un facteur de risque d'accident iatrogénique (10), mais il est par contre un facteur de gravité de ces accidents.

Problématique :

Devant la rareté des statistiques sur la iatrogénie médicamenteuse en Algérie et l'accent mis sur la nécessité de développer des recherches dans ce champ, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas intéressant d'évaluer la faisabilité d'étudier la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse chez une population fragile telle que les sujets âgés ?

On a réalisé cette étude dans l'objectif d'évaluer sa prévalence chez cette population, ses facteurs de risque ses conséquences afin de mieux la cerner pour pouvoir la prévenir.

Partie Théorique

Revue De Littérature

Chapitre I: Sujet Agé

1 Définitions

Il existe plusieurs définitions d'une personne âgée, toutefois on convient qu'une personne âgée est toute personne ayant soixante ans ou plus, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (11), néanmoins cet âge dans les pays développés et de très bonnes conditions de vie, tend vers dix ans de plus.

Le concept de "personne âgée" revêt d'autres dimensions que l'âge. L'accroissement de l'espérance de vie, les comportements de consommation, le mode de vie et la participation sociale (12), ainsi que l'état de santé des jeunes retraités ; rendent moins pertinent le seuil initialement utilisé par l'OMS. (13)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), une personne âgée est définie comme une personne de plus de soixante-quinze ans ou de plus de soixante-cinq ans et polypathologique (14). L'Agence Nationale française de Sécurité du Médicament reprend la même définition. (15)

A l'échelle individuelle, l'âge seuil de la vieillesse n'est pas défini. On a constaté qu'il existe une différence entre l'âge chronologique qui se base uniquement sur le passage des années et l'âge biologique qui se rapporte sur les changements corporels qui surviennent habituellement lors du vieillissement, On trouve par exemple des nonagénaires présentant un dynamisme remarquable alors que certains sexagénaires sont déjà de grands vieillards. Donc, il est plus juste de se baser sur l'état de santé et l'autonomie pour établir une segmentation plus représentative de la population âgée. C'est pourquoi on distingue les personnes âgées dites robustes, poly pathologiques, fragiles et dépendantes. (16)

1.1 La personne âgée robuste

La personne âgée robuste peut également se définir comme subissant un vieillissement usuel avec une absence ou une atteinte très minime des fonctions physiologiques ce qui se traduit par l'absence de maladie invalidante concernant 50% de la population, c'est l'un des objectifs principaux de la gérontologie préventive. Cela implique à la fois le fonctionnement physique, mental et psychosocial avec une dimension subjective importante incluant les notions de « bien-être » et de « satisfaction de vie » (17). Les micro-handicaps comme le besoin de porter des lunettes ou la perte de souplesse de l'appareil locomoteur n'excluent pas le concept du bien vieillir, s'ils ne sont toutefois pas trop invalidants.

1.2 La personne âgée polypathologique

Selon la HAS, la polypathologie est la cooccurrence de plusieurs pathologies chroniques (au moins deux) chez le même individu sur la même période (13). L'OMS a défini, d'ailleurs, la maladie chronique comme « les problèmes de santé qui nécessitent des soins sur un long terme (plusieurs années voire décennies) » (18) ceci comprenant les affections de longue durée (ALD) et d'autres pathologies non ALD mais qui entraînent des soins prolongés ou une gêne fonctionnelle. Le CREDES (Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé) estime que les personnes ayant entre soixante-dix et soixante-quatorze ans souffrent d'en moyenne 5.3 maladies chroniques et qu'au-delà de quatre-vingt-cinq ans cette moyenne s'élève à 6.1 . (16)

1.3 La personne âgée fragile

En gériatrie, les sujets fragiles sont dans un état précaire avec un risque de déstabilisation et une perte fonctionnelle ou de majoration d'une perte fonctionnelle déjà existante.

D'une part J.P Bouchon a évalué les facteurs déclenchant de la décompensation d'organes chez les personnes âgées, pour démontrer leur fragilité grâce à la règle de 1+2+3 qui exige l'accumulation de deux ou trois facteurs poussant à la défaillance d'un organe pour l'apparition d'une pathologie . (19) (Annexe 01)

Quant à la définition de Campbell et Buchner vient pour fixer les contours de la fragilité en l'assimilant à « une réduction multi systémique des aptitudes physiologiques, limitant les capacités d'adaptation au stress ou au changement d'environnement ou une vulnérabilité liée à une diminution des réserves physiologiques propres à l'individu ». (20)

A tout prendre, le syndrome de fragilité est un marqueur de l'état de santé de la personne âgée, du risque de mortalité et de l'apparition d'événements défavorables tels que les incapacités physiques et psychiques, les chutes, les hospitalisations répétées et de l'entrée en institution.

La diminution d'adaptation aux stress, quel que soit interne comme une maladie aiguë et externe comme la perte d'un proche, et les des difficultés de récupération des capacités fonctionnelles (21), tel que les autres symptômes cités auparavant soulignant un syndrome qui peut être cependant réversible ; c'est cela il est important de déterminer les critères caractéristiques de cet état de fragilité afin de repérer et d'améliorer la prise en charge de ces

patients dits fragiles et les protéger des risques pouvant conduire à une aggravation de leurs état de santé, de leur dépendance et à la perte de leur autonomie.

1.4 La personne âgée dépendante

On la définit comme un état durable de la personne entraînant des incapacités et requérant des aides pour réaliser des activités de la vie quotidienne (22). Le degré de dépendance ne dépend pas directement de l'état de santé du sujet mais plutôt des restrictions fonctionnelles et des limitations dans les activités qu'il endure. On considère dans plusieurs littératures la dépendance des personnes âgées un enjeu de santé publique majeur.

En France, le degré de dépendance, d'un sujet âgé est évalué grâce à la grille AGGIR qui évalue les capacités du sujet âgé à effectuer dix activités corporelles et mentales, dites 'discriminantes' et sept activités domestiques et sociales, dites "illustratives" (23). Les niveaux de dépendance sont classés en six catégories dites « iso-groupe » (GIR). En effet, plus le GIR est faible, plus le niveau de dépendance physique ou psychique est élevé.

2 Scores

Il existe différents outils pour déterminer l'échelle de fragilité cependant les deux les plus souvent utilisés sont le modèle phénotypique de Fried et l'approche d'accumulation des déficits de Rockwood.

Le modèle de Fried permet de déterminer un phénotype « fragile » en se basant sur cinq critères physiques (24,25) :

- Une perte de poids involontaire dans l'année précédente.
- Un Manque de force physique.
- Une asthénie autodéclarée.
- Une réduction d'activité physique.
- Une lenteur à la marche.

La présence d'un des critères note un point. Afin que le degré de fragilité du patient est établi grâce au score total de cinq. Un score nul considère la personne âgée comme "non fragile" (Robuste), ceux qui ont un ou deux, sont " pré-fragiles" et enfin ceux en présentant trois ou plus sont "fragiles". Ces derniers ont un risque plus important de chutes, de

limitations fonctionnelles motrices, d'hospitalisations et de décès dans un délai de trois ans. (25)

Tandis que la présentation de Rockwood comprend des éléments neuropsychiques, peu présents dans le score de Fried, prenant compte les critères cognitifs et sociaux comme l'humeur, la motivation, la cognition, la motricité, l'équilibre, les capacités pour les activités de la vie quotidienne, la nutrition, les conditions sociales et les comorbidités (26). Rockwood définit un index de fragilité basé sur soixante-dix déficits cliniques (27). Ceci va permettre de déterminer un score de fragilité en sept points :

- Sujet en excellente santé (personne ayant une activité physique et présentant un meilleur état de santé que ceux de leur âge).
- Sujet en bonne santé (personne n'ayant pas de maladie active).
- Sujet traité pour une maladie chronique (dont les symptômes de la maladie sont bien contrôlés).
- Sujet apparemment vulnérable (personne indépendante mais les symptômes d'une maladie active ne sont pas totalement contrôlés).
- Sujet présentant une fragilité légère (personne ayant une dépendance limitée pour les activités instrumentales).
- Sujet présentant une fragilité sévère (personne complètement dépendante pour les activités de la vie quotidienne ou en fin de vie).

En effet, la fragilité aggrave la perte d'autonomie et entraîne une altération de fonctions qui n'étaient alors pas encore atteintes. Ainsi, ce modèle de Rockwood prend en compte des maladies conduisant à une fragilité ce qui est un élément essentiel dans la prévention de l'entrée en perte d'autonomie ou de son aggravation.

La prévalence de la fragilité chez les sujets âgés a été évaluée grâce à l'étude SHARE (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) qui a été réalisée dans dix pays européens et selon les critères de Fried (28). Cette prévalence a tendance à augmenter avec l'âge et à être plus importante chez les femmes.

3 Altérations

3.1 Les effets du vieillissement sur l'organisme

Le vieillissement physiologique provoque une diminution progressive de chacune de nos fonctions. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillessement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie à tous les niveaux (gènes, molécules, cellules, tissus) et en dehors de toute maladie.

Plusieurs de ces altérations commencent à se manifester progressivement à partir de quarante ans et se poursuivent jusqu'à la mort, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'organisme ne puisse plus s'adapter. Elles varient d'un organe à l'autre (vieillessement inter-organes) et d'un individu âgé à l'autre (vieillessement interindividuel). Tout compte fait, la population âgée est caractérisée par une grande hétérogénéité.

3.2 Les modifications physiologiques :

3.2.1 Le Système cardiovasculaire :

La fréquence des principales affections cardiovasculaires, l'insuffisance coronarienne, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, augmente avec l'âge ; ce dernier est associé à un ralentissement de l'activité physique, facteur de risque indépendant bien identifié. L'âge avancé prolonge aussi le contact avec les facteurs de risque comme le tabac, la surnutrition, l'hyperglycémie et les hyperlipidémies.

La dégénérescence de la fonction cardiovasculaire, plus marquée chez l'homme que chez la femme, reflète à la fois le processus général du vieillissement et des troubles endocriniens.

3.2.1.1 Les modifications structurales :

3.2.1.1.1 Le cœur :

Le nombre des cardiomyocytes diminue progressivement par nécrose et apoptose (29). Cette diminution est non compensée par l'activité régénératrice locale mais il y a une augmentation réactionnelle de la taille des myocytes restantes (30) qui vont ainsi subir une hypertrophie compensatoire et les myocytes perdus sont progressivement remplacés par du tissu conjonctif conduisant à une fibrose interstitielle du tissu cardiaque (fibrose, glycation du collagène).

Par conséquent la capacité cardiaque diminue car les cardiomyocytes restants ne parviennent pas à compenser la perte cellulaire qui atteint également le tissu de conduction autant qu'à 75 ans, seuls 10 % en moyenne des cellules du nœud sinusal présentes à l'âge de 20 ans seront encore présents (31), du fait que les myocytes ont une durée de vie limitée et dont le nombre est fixé dès la période néonatale (30). Il en résulte une transformation de la matrice extracellulaire voire une altération des échanges calciques entre compartiments cellulaires.

En plus de ça il arrive une rigidification de la chambre ventriculaire, une augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche (VG) d'un côté et un rétrécissement de la valve aortique d'un autre, le VG et l'aorte obligeront donc le cœur à lutter pour forcer le passage du sang.

3.2.1.1.2 Les vaisseaux :

Subissant un changement de l'aspect morphologique des artères par : modifications structurales de l'élastine (le contenu en élastine diminue) et l'augmentation de collagène (les artères deviennent plus rigides), Le diamètre et la longueur augmentent, il en résulte une augmentation de l'impédance aortique responsable de l'hypertrophie des myocytes du VG. (31)

Les mêmes altérations se retrouvent au niveau des coronaires. Elles rendent compte à la fois de la diminution de la réserve coronaire et de l'augmentation de la sensibilité du myocarde à l'ischémie qui sont tous deux des constantes du cœur.

Par ailleurs, le vieillissement est associé à des modifications des fonctions de l'endothélium vasculaire: une diminution de production de substances vasoactives comme l'oxyde nitrique (NO), la prostacycline, l'angiotensine II et l'endothéline. On retrouve aussi une altération progressive avec l'âge du baroréflexe (31), Les récepteurs bêta2-adrénergiques sont moins abondants, la densité des récepteurs à l'angiotensine II et l'activité de système rénine angiotensine (SRA) tissulaires est augmentée (32) avec une augmentation réactionnelle de la concentration plasmatique en catécholamines. (33)

3.2.1.2 Les modifications fonctionnelles :

3.2.1.2.1 Fonction myocardique :

La fonction myocardique contractile est ralentie à tous les niveaux. Les modifications ont pour conséquence une altération du remplissage passif ventriculaire qui est habituellement maintenu, grâce à une augmentation de la contribution des oreillettes (34) alors que le volume télédiastolique reste normal.

Suite aux pathologies associées, un stress chronique du myocarde va provoquer une hypertrophie myocardique du VG, un remodelage fonctionnel et une adaptation métabolique. Mais si ce stress dépasse les capacités adaptatives du myocarde ou s'il est prolongé, il va entraîner une hypertrophie excessive du myocarde, une dilatation progressive du VG, des anomalies de contraction du muscle cardiaque et, à terme, une défaillance cardiaque.

3.2.1.2.2 Fonction vasculaire :

Les résistances périphériques et la pression artérielle ne sont pas modifiées par l'âge (la fonction systolique n'est pas modifiée). Toutefois, l'hypertension systolique pure s'observe chez 10% des sujets âgés (faute à l'augmentation du collagène et diminution de l'élastine). L'insuffisance cardiaque systolique « ischémique » est, par contre, liée à une atteinte coronaire. D'un autre côté, l'hypertension artérielle est la première cause de l'insuffisance cardiaque diastolique (l'insuffisance cardiaque de remplissage) Bien que la fonction diastolique globale reste normale au repos, le cœur âgé se remplit par la contraction auriculaire plus que de par ses propriétés passives d'élasticité, contrairement à ce qui se passe chez le sujet jeune. On note que la diminution de la compliance artérielle est significativement plus faible chez les sujets âgés physiquement entraînés que chez les sujets sédentaires (35).

3.2.1.2.3 Débit cardiaque :

Le débit cardiaque reste normal au repos, il y a seulement une discrète bradycardie, et à l'effort où le débit cardiaque augmente de la même façon chez les sujets jeunes et âgés. Cependant chez le sujet jeune, il augmente avant tout sous l'influence de la fréquence cardiaque, alors que chez le sujet âgé, il dépend essentiellement du volume d'éjection. Il est bien admis qu'à l'effort le sujet âgé se conduit comme un sujet jeune sous bêtabloquants. Les composantes du débit fréquence et volume éjecté sont peu modifiées.

3.2.1.3 Conséquences de ces modifications:

3.2.1.3.1 Arythmie:

Les troubles du rythme les plus fréquents sont généralement bénins, chez la majorité des sujets âgés. En clinique, cette anomalie est, partiellement corrigée par une activation des SRA tissulaires, myocardiques et par une augmentation de la densité des récepteurs à l'angiotensine II, ce qui explique pourquoi les sujets âgés restent sensibles aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

3.2.1.3.2 L'ischémie

La plus grande vulnérabilité du cœur sénescant s'explique par le fait que le réseau coronaire du sujet sénescant répond à l'ischémie par une vasoconstriction. (Cette vulnérabilité est probablement accessible à la thérapeutique) .

3.2.1.3.3 Le risque thrombotique :

Le vieillissement s'accompagne d'une activité procoagulante accrue (36), génétiquement contrôlée (37), et potentiellement associée à un plus grand risque de thrombose. À l'inverse, les facteurs anticoagulants (antithrombine III, protéine C) et les facteurs fibrinolytiques ne sont pas modifiés par l'âge (38).

3.2.2 Le système respiratoire :

Le système respiratoire subit une involution progressive avec l'âge (39) qui se traduit par la diminution de la compliance pulmonaire (la capacité de se laisser distendre) qui est causée par les modifications structurales du thorax, l'augmentation de la proportion des tissus fibreux et la diminution de l'amplitude respiratoire. En plus de la perte de l'élastance, qui quantifie la déformation réversible lorsque la force cesse.

3.2.2.1 La fonction nasale

Elle est aussi modifiée avec l'âge, une rhinorrhée entraîne une diminution de la perméabilité de l'air, qui oblige la personne âgée à respirer par la bouche ce qui amène à la déshydratation de tout l'arbre bronchique (muqueuse) et l'air inspiré ne sera donc pas purifié.

3.2.2.2 Le système trachéo-bronchique

Il est agrandi par dilatation de la trachée. Ainsi, la clearance muco-ciliaire des bronches diminue entraînant l'encombrement (40). La modification des parenchymes pulmonaires rend le poumon pseudo-emphysémateux et la distension des alvéoles due à la perte de leur élasticité et leur fusionnement, réduit la surface totale d'échange entre l'air et le sang.

D'un autre côté, la réduction de volume et de force des muscles respiratoires contribuent à réduire la capacité ventilatoires et la diminution des débits expiratoires amène une diminution de la tolérance à l'effort, diminuant avec les réponses ventilatoires à l'hypercapnie et à l'hypoxie. Par suite du déséquilibre entre les besoins et les capacités du système respiratoire, s'introduit une dyspnée (plus précoce au cours de l'exercice).

En effet, les échanges gazeux se modifient, ainsi le sujet âgé consomme plus d'o₂ que le sujet jeune, pour un même effort.

Le déclin avec l'âge des performances du système immunitaire augmente significativement l'incidence des pneumonies. (41)

3.2.3 L'Appareil urinaire :

3.2.3.1 Les reins :

Au plan histologique, on observe une diminution progressive du nombre de néphrons fonctionnels au niveau des reins (42) induisant une diminution de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein (43) ce qui explique la diminution de la taille, du poids et du volume des reins dès 50 ans (moins 40 % à 80 ans). Il devient incapable de s'adapter rapidement à une réduction des apports sodés ou une brutale surcharge hydrosodée.

Cette réduction de la masse fonctionnelle rénale s'accompagne d'une sclérose glomérulaire avec épaissement progressif de la membrane basale, prédominante dans les zones corticales superficielles (44) Ce processus est plus marqué en présence de testostérone (45). En plus d'une altération de la fonction endocrine du rein (sécrétion d'érythropoïétine et hydroxylation de la vitamine D).

On observe la diminution de la clairance de la créatinine, un paramètre important pour évaluer l'état de la fonction rénale, mais le dosage de la créatininémie donne un mauvais reflet de la fonction rénale chez le sujet âgé du fait de la diminution de la masse musculaire.

Par conséquent, l'évaluation de la valeur du Débit de filtration glomérulaire (DFG) doit être estimée par la formule MDRD plutôt que par la formule de Cockcroft. Ce dosage est primordial pour l'adaptation posologique des médicaments.

Formule abrégée MDRD :

$$\text{DFG}(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = K_{\text{ethnie}} \times 186 (\text{créatininémie})^{-1.154} \times (\text{âge})^{-0.203} \times K_{\text{genre}}$$

- Créatininémie en mg/dl
- Age en années
- Race noir : $\times 1.212 (K_{\text{ethnie}})$
- ♀ $K_{\text{genre}} = 0.742$ / ♂ $K_{\text{genre}} = 1$

On constate que la clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est d'environ la moitié de celle des sujets de 20ans ayant le même poids et le débit sanguin rénal diminue de 10 % par décade à partir de 40 ans (43).

3.2.3.2 Uretères :

On constate un certain degré d'instabilité vésicale expliqué par la diminution des pressions d'ouverture et de fermeture de l'urètre.

La fréquence d'adénome ou l'hypertrophie bénignes de la prostate (HBP) qui est une prolifération excessive (appelée hyperplasie) des cellules de la zone transitionnelle (la région de la prostate qui entoure l'urètre) , augmente à partir de 50 ans chez l'homme.

3.2.3.3 Vessie :

La vidange de la vessie est moins complète et le résidu post-mictionnel augmente avec l'âge, la capacité de la vessie diminue avec sensation de plénitude vésicale (émoussée chez les femmes âgées).

3.2.3.4 Urine :

Une moins bonne équilibration du bilan hydro sodé est causée par la perte de la capacité de concentration et de dilution des urines par une relative résistance des tubes collecteurs à l'action de l'hormone antidiurétique (46). Par ailleurs, l'absence de cycle nyctéméral de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) favorise l'augmentation de diurèse nocturne fréquemment observée chez le sujet âgé. (47)

3.2.4 Le Système nerveux :

3.2.4.1 Le Système nerveux central

Le système nerveux central subit les effets du vieillissement dont ; la baisse du nombre de neurones corticaux (atrophie cortico-sous-corticale du sujet âgé) avec une réduction généralisée de la densité neuronale, la raréfaction de la substance blanche et une réduction de la masse des neurones fonctionnels avec diminution parallèle du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène du cerveau. Par conséquent une réduction progressive des connexions entre les neurones restants et d'un ralentissement de la transmission synaptique.

Ainsi, la diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux dans le cerveau par la baisse de la synthèse et la dégradation accrue par les enzymes catalytiques endogènes (48.49) mais aussi la diminution importante du nombre et de la capacité des récepteurs (50). Elle est à l'origine de nombreuses pathologies telles la maladie d'Alzheimer.

Il est bien admis qu'il y a une augmentation des temps de réaction et une réduction modérée des performances mnésiques qui concerne essentiellement la mémoire immédiate, la concentration et l'acquisition d'informations nouvelles (51).

De plus, le vieillissement du système nerveux autonome est caractérisé par l'augmentation de concentration des catécholamines circulantes, probablement pour compenser la plus faible réactivité des organes cibles (48.49.34) ; alors qu'il y a une diminution de sensibilité de ses récepteurs. (La tachycardie induite par l'effort est ainsi moins marquée chez les sujets âgés que chez les adultes d'âge moyen).

Enfin, la diminution de la quantité et la qualité de sommeil expliquée par la diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse entraînant des difficultés à maintenir un sommeil nocturne, un réveil matinal précoce et une tendance à somnoler au cours de la journée.

3.2.4.2 Système nerveux périphérique:

On observe avec l'âge la diminution de la masse, de la force et de la qualité musculaire par la perte du nombre de fibres (la fonte musculaire) résultant de l'apoptose de neurones moteurs. Ces altérations conduisent à la réduction du nombre d'unités motrices et à la formation d'unités « géantes » qui participent au phénomène de sarcopénie, la diminution de la sensibilité proprioceptive qui favorise l'instabilité posturale. Des difficultés à verbaliser sa douleur, à la localiser, la réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) et les modifications du métabolisme de l'arginine (vasopressine) expliquant que le sujet âgé ne ressentira pas le besoin de boire.

3.2.5 Le métabolisme :

On observe que les besoins énergétiques de la personne âgée sont légèrement inférieurs par rapport au sujet jeune avec la même activité physique. Ainsi, Le métabolisme des glucides est modifié à cause de la diminution d'insuline (52.53), qui est en partie dépendante de l'obésité et la sédentarité. En plus de l'augmentation de la masse grasse en particulier viscérale et la diminution de la masse maigre en particulier en cas de sédentarité; le poids reste stable ou diminue un peu avec ralentissement de l'utilisation périphérique de la thyroxine et les altérations mineures du fonctionnement cortico-surrénalien.

En effet, les possibilités de la régulation thermique se modifient avec l'âge (54). Il y'a donc une diminution de la thermogenèse (34), et la réponse cardiovasculaire au réchauffement passif percutané est moins efficace chez les sujets âgés, ce qui se traduit par une moindre redistribution du débit sanguin vers la peau, et donc un réchauffement plus lent (55)

Enfin, le sang reflète les modifications de la nutrition, de la digestion, de l'absorption et des organes hématopoïétiques. On observe aussi des Anémies réversibles si alimentaire ou gastrique, des Anémies irréversibles si rénales.

3.2.6 Organe de sens

3.2.6.1 Œil et vision :

Chez la personne âgée, la réduction de l'accommodation presbytie ou la perte progressive de la capacité de l'œil à faire la "mise au point", gêne la lecture de près ou très éloignés (myopie) ce qui l'oblige à porter des lunettes à double foyer. Ce processus débute en fait dès l'enfance mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers la cinquantaine. En plus de l'opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et lui retentissant sur la vision (cataracte)(56).

La perception des couleurs causée par le jaunissement ou la décoloration de la cornée réduit la quantité de lumière atteignant la partie sensible de sa rétine en de la sécheresse oculaire qui arrive à cause de la diminution de la production du film lacrymal. Ainsi, on observe une maculopathie liée à l'âge (MLA ou "sèche précoce") par l'accumulation de petits dépôts blanchâtres à l'intérieur et autour de la macula (rétine) .

3.2.6.2 Audition, goût et odorat :

La diminution marquée de la sensibilité olfactive et de la sensibilité gustative présente un risque d'anorexie pour la personne âgée, ceci s'accompagne d'une perte progressive de l'audition à cause du vieillissement de l'appareil cochléo-vestibulaire, à l'origine d'une presbyacousie.

3.2.6.3 Le toucher:

En général, les récepteurs cutanés restent intacts. C'est plutôt la transmission au niveau du système nerveux central qui pourrait faire défaut. Plusieurs études ont démontré une élévation du seuil de la douleur au niveau cutané (l'allodynie). Il existe, cependant une variation individuelle et culturelle.

3.2.7 Appareil digestif

Les tissus et les organes de l'appareil digestif subissent de profondes modifications au cours du vieillissement, ce qui altère leurs fonctions et leur potentiel d'adaptation et de cicatrisation.

3.2.7.1 La phase buccale :

3.2.7.1.1 Les Dents:

Chez la personne âgée, la modification du flux salivaire, l'apparition des pathologies, les conditions locales comme la présence de prothèses amovibles et la négligence de l'hygiène quotidienne conduisent à déséquilibrer l'écosystème buccal, ce qui favorise la formation du biofilm (plaque bactérienne) et fragilise l'appareil bucco-dentaires. (57) Causant ainsi, la candidose, l'une des premières pathologies des muqueuses buccales rencontrées chez le sujet âgé.(58)

Les fêlures apparues sur l'émail ou les pertes de substance par érosion sont à l'origine de l'exposition à la dentine sclérotique.(59) En effet, le risque carieux, souvent élevé dans l'enfance, a tendance à se stabiliser chez l'adulte d'âge moyen pour augmenter de nouveau de façon importante chez la personne âgée.(60)

3.2.7.2 La phase gastrique :

3.2.7.2.1 Au niveau d'estomac :

La diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastrique est causée par l'atrophie gastrique accompagnée d'une hypochlorhydrie gastrique et une augmentation du PH.(normal 5-7) (61)

3.2.7.3 La phase intestinale :

3.2.7.3.1 Au niveau de l'intestin :

Le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme et une atrophie intestinale ce qui provoque la demeure des surplus de glucides ou de graisses plus longtemps dans l'intestin, d'où arrive le ballonnement, les gaz, et la pseudo-constipation.(62)

3.2.7.3.2 Au niveau des glandes annexes :

3.2.7.3.2.1 La glande salivaire :

Une diminution du flux salivaire responsable de xérostomie est fréquemment négligée chez les patients âgés, traduisant le plus souvent un déficit quantitatif (hyposialie ou asialie) ou qualitatif (le pH buccal devient acide) qui engendre la déminéralisation des tissus dentaires et favorise la présence de nombreux microorganismes, qui sont à l'origine de nombreuses pathologies susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'entraîner une malnutrition.(63)

Cette xérostomie peut être transitoire, en cas d'anxiété ou de déshydratation, ou prolongée qui est le plus souvent liée à la prise de certains médicaments, à une maladie de système ou encore aux conséquences d'une radiothérapie de la tête ou du cou.

3.2.7.3.2.2 Foie et vésicule biliaire :

Le vieillissement est associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatique.

La capacité du foie à métaboliser de nombreuses substances diminue avec l'âge, sa résistance diminue également. Ainsi, les substances toxiques peuvent entraîner plus de lésions au niveau du foie chez les personnes âgées que chez les personnes jeunes et la réparation de ces cellules hépatiques lésées est plus lente.

En plus, la synthèse de la bile et le flux biliaire décroissent ce qui peut contribuer à l'augmentation du risque de formation de calculs biliaires.

3.2.7.3.2.3 Pancréas :

Avec l'âge, le pancréas réduit de taille et une partie du tissu est remplacée par du tissu cicatriciel (fibrose). Il s'installe progressivement une insuffisance pancréatique accompagnée par la diminution de la fonction exocrine du pancréas. La digestion des macromolécules est donc altérée et la régulation de la glycémie sanguine est perturbée par une diminution de la synthèse d'insuline.

3.2.7.4 Au niveau du tube digestif bas:

Des troubles de la fonction anorectale augmentent aussi avec le vieillissement (plus significativement chez les femmes d'étiologie hormonale) et sont primordiaux dans la survenue d'une constipation distale ou d'une incontinence fécale résultante d'une moins bonne assimilation des nutriments essentiels d'où des carences nutritionnelles, ils s'associent avant tout à une diminution significative des capacités volontaires de contraction sphinctérienne anale (l'amplitude et la durée). (64.65.66)

En plus de la diminution de la pression sphinctérienne de repos (67) et la diminution de la sensibilité anorectale aux besoins et à l'accumulation de selles dans le rectum.

3.2.8 Appareil locomoteur

3.2.8.1 Les tissus osseux :

Même s'ils conservent leur apparence, les os subissent aussi des modifications par la réduction de la densité minérale osseuse ou ostéopénie (68) Le processus de réabsorption du calcium subit un déséquilibre et le tissu osseux devient plus poreux et plus fragile à cause d'une déminéralisation constante" l'ostéoporose".

Ainsi, l'amincissement des vertèbres dorsolombaires par l'ostéoporose cause un raccourcissement de la colonne vertébrale responsable de la réduction de la taille. Ce qui crée un effet de disproportion puisque les bras et les jambes eux restent de longueur normale ; entraîne une déviation de la partie supérieure du thorax et une accentuation de la courbe naturelle (la cyphose) de la colonne vertébrale. Ce phénomène est plus marqué chez les femmes que chez les hommes.

3.2.8.2 Les muscles:

Le vieillissement se traduit au plan fonctionnel, par une diminution de la force, de la puissance, de l'endurance et de l'agilité musculaire.(69) Et au plan histologique, par une diminution de la densité en fibres musculaires (principalement de type 2) et de l'augmentation du gras à l'intérieur du tissu musculaire ce qui entraîne au plan anatomique, une réduction de la masse musculaire (sarcopénie). (70)

Cependant, une partie de ce déclin est due non pas au vieillissement lui-même mais à la sédentarité qui l'accompagne très souvent et aux facteurs nutritionnels (apports alimentaires insuffisants en protéines). (71)

3.2.8.3 Les articulations:

Certaines articulations en dégénérant deviennent moins souples, d'autres deviennent au contraire plus flexibles et hyperélastiques. On observe, la diminution du liquide synovial, la réduction du nombre de chondrocytes et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes, ceci augmente le risque à l'ankylose.

3.2.9 Les organes sexuels

Les retentissements du vieillissement sur l'activité sexuelle et la sexualité sont variables d'un individu à l'autre.

Chez la femme, suite à la ménopause s'accompagne l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'estrogènes, de la disparition des cycles menstruels, de la perte de la fonction de reproduction et de l'atrophie et la sécheresse de la muqueuse vaginale.

Chez l'homme, il se produit une augmentation du volume de la prostate et une diminution progressive de la sécrétion de testostérone (variable d'un individu à l'autre) tandis qu'une proportion imposante d'hommes âgés conserve une spermatogenèse suffisante.

3.2.10 Peau et phanères

3.2.10.1 Peau

Le vieillissement cutané est caractérisé par une peau plus ridée, à cause de la perte de l'élasticité, plus fine et plus sèche par la diminution de l'activité des glandes :

- Sébacées qui fabriquent le sébum protecteur (deviennent moins actives et lubrifient moins la peau, la rendant sèche et cassante)
- Sudoripares qui modifient le processus de contrôle de la température corporelle par sudation.

Ainsi, le renouvellement de l'épiderme ralentit. Ce processus qui s'échelonne sur une période de 20 jours chez le jeune adulte, dure plus de 30 jours après 50 ans.

3.2.10.2 Phanères :

Le vieillissement des cheveux poils et ongles est variable selon des facteurs comme la race, le sexe, les gènes et les hormones. Il est dû au changements au niveau de l'équilibre des hormones androgènes et œstrogènes qui causent l'amincissement graduel de la chevelure qui touche plus souvent les hommes que les femmes, le grisonnement des cheveux correspond à l'appauvrissement des mélanocytes, et le ralentissement de la croissance des ongles , l'apparition des stries et des cannelures sur leur surface et leurs épaissement sont à cause de la baisse de la circulation périphérique ce qui les rends secs et cassants.

3.2.11 Système immunitaire

Au fur et à mesure que l'on vieillit, le système immunitaire perd sa capacité à identifier les antigènes étrangers et à faire la différenciation entre les substances endogènes et les substances exogènes. Le nombre des globules blancs et des protéines de complément est réduit et les macrophages détruisent plus lentement les bactéries, les cellules cancéreuses et les autres antigènes. Ce ralentissement peut expliquer en partie pourquoi le cancer est plus fréquent chez les personnes âgées.

Alors que la réponse immunitaire humorale est globalement préservée chez les personnes âgées, la quantité d'anticorps produite en réponse à un antigène reste à peu près la même globalement, par contre la capacité des anticorps à se lier à l'antigène est réduite.

En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T. La production d'interleukine-2 et 4 (IL-2, IL-4) diminue, ainsi que le nombre de récepteurs de ces médiateurs. Parallèlement, il existe une augmentation de l'IL-6. Tout cela pourrait contribuer au déclin progressif de la réponse immunitaire au contact de nouveaux antigènes. (72)

Par conséquent, les maladies auto-immunes, en plus des pneumonies, les gripes, les endocardites infectieuses et le tétanos deviennent donc plus fréquentes, et entraînent plus souvent le décès chez les personnes âgées.

3.2.12 Fonctions cognitives

Les fonctions cognitives (perception, orientation, jugement...) de la personne âgée sont modifiées par des facteurs biologiques et psychosociaux. Avec retentissement sur la qualité de vie de la personne âgée.

Les fonctions intellectuelles baissent avec l'âge à partir de la cinquantaine surtout, les capacités verbales restent en général stables même après cet âge. Et l'apprentissage automatique est plus difficile. Il y a une augmentation du temps de réaction devant un problème compliqué.

Ainsi, les événements physiques (maladies aiguës, opération) ou psychiques (décès d'un proche, déménagement, hospitalisation) peuvent déclencher le syndrome de glissement qui est défini par la détérioration rapide de l'état général accompagnée d'un désir de mort, un refus actif des soins et de l'alimentation. (73)

3.2.13 Les troubles hydro-électrolytiques

Chez le sujet âgé, les troubles de l'hydratation sont extrêmement fréquents et leurs conséquences deviennent rapidement graves. La déshydratation est le trouble le plus fréquent.

La grande fréquence des déshydratations est expliquée par le fait que :

- La sensation de soif est moins intense, Il existe donc une augmentation du seuil de perception de la soif. On pourrait presque dire que toute sensation de soif est déjà synonyme de déshydratation chez le sujet âgé.
- La réponse à la baisse tensionnelle ou à la diminution du volume sanguin est beaucoup plus longue à se manifester et il est souvent nécessaire d'avoir une hypovolémie franche ou une hypotension artérielle pour stimuler la soif (74) car le vieillissement s'accompagne d'une relative résistance à la vasopressine. Ainsi, le rein perd la possibilité de la réabsorption sodée (75) du fait d'une sécrétion inadaptée d'ADH. Les mouvements de l'eau sont liés à ceux du sodium donc la perturbation du bilan du sodium induit une perturbation du bilan de l'eau et du fait de la diminution de l'eau totale avec l'âge, qui entraîne une diminution du pouvoir de concentration du rein. De ce fait, l'élimination d'une même substance nécessitera une plus grande quantité d'urines que chez l'adulte jeune. (76)
- Le corps humain est constitué d'un secteur de réserve énergétique (la masse grasse dont la teneur en eau est supposée nulle), d'un secteur métaboliquement actif (la masse maigre) et pour la plus grande partie d'eau. La répartition corporelle de l'eau est étroitement dépendante de la répartition de la masse maigre, et avec l'âge, la masse maigre diminue donc on observe une diminution de l'eau corporelle totale. A poids égal, la composition corporelle d'un sujet âgé diffère notablement de celle d'un sujet jeune : pour un poids de 70 kg, l'eau corporelle totale correspond à 41 litres à 30 ans et à 35 litres à 70 ans, soit une diminution de 15 % (77).
- La déshydratation et la malnutrition sont très liées ; les apports en eau correspondent à l'eau contenue dans les aliments ; la diminution de la quantité d'aliments consommés, fréquemment observés chez le sujet âgé, implique automatiquement un déficit en eau.
- Les sorties d'eau sont non seulement par la diurèse mais aussi par la sudation et les selles qui sont souvent augmentées en raison d'une hyperthermie.

3.3 Les modifications pharmacologiques :

3.3.1 Modifications pharmacocinétique :

3.3.1.1 L'absorption :

La conséquence des changements physiologiques, déjà cité, chez le sujet âgé sont :

3.3.1.1.1 La résorption entérale :

L'absorption est ralentie par une modification de la dissolution, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules ce qui entraîne :

Une diminution de l'absorption des acides faibles en faveur des bases faibles et une augmentation de l'absorption des médicaments absorbés au niveau stomacal, alors que les médicaments absorbés au niveau duodénal auront une absorption retardée (Vidange gastrique diminuée).

Au niveau intestinal, on trouve une augmentation de l'absorption des médicaments par augmentation du temps de contact alors qu'au même niveau certains médicaments sont absorbés lentement pour deux raisons ; d'une part, une diminution du débit sanguin splanchnique, malgré que la surface intestinale diminue d'environ 20%, ceci n'a que peu d'effet. D'une autre part, une diminution des protéines responsables du transport actif.

Par ailleurs, la réduction des effets du premier passage intestinal et hépatique provoque soit une augmentation soit une réduction de la biodisponibilité des médicaments, dépendant si le passage hépatique inhibe le principe actif, ou au contraire, permet son activation.

Néanmoins, la quantité de la plupart des médicaments est peu ou pas modifiée ce qui explique l'absence de modifications de l'absorption dans la majorité des cas (78), de nombreux médicaments sont absorbés de façon plus lente, en autre cas.

Il faut également faire attention au risque de trouble de la déglutition chez certains sujets. Les médicaments peuvent donc rester dans la cavité buccale ce qui peut induire un risque d'ulcération des muqueuses avec les médicaments caustiques. Ces difficultés de déglutition sont augmentées par la diminution de la sensibilité buccale et par l'hyposalivie

3.3.1.1.2 La résorption parentérale

Elle est aussi ralentie pour les voies intramusculaires et sous-cutanées, par diminution de la perfusion régionale, mais elle reste inchangée pour la voie intraveineuse.

L'absorption percutanée pourrait être modifiée par le vieillissement cutané, mais les conséquences de celle-ci ne sont pas clairement démontrées.

3.3.1.2 La distribution :

Le vieillissement induit la diminution de la vascularisation tissulaire du fait de la moindre capacité du cœur à irriguer les tissus, la modification de la liaison aux protéines plasmatiques (diminution de l'albuminémie et Augmentation de l'alpha-1-glycoprotéine acide), l'augmentation relative de la masse grasseuse et la diminution de l'eau corporelle.

Ce qui provoque une diminution de la vitesse de transport et une augmentation du temps de distribution des médicaments (l'action des médicaments risque alors d'être retardée dans le temps), une modification de la liaison plasmatique qu'a un impact pour les médicaments très liés aux protéines sanguines et ayant un index thérapeutique étroit notamment digitoxine (risque de majoration des effets thérapeutiques ou de l'apparition de phénomènes toxiques).

Outre, l'augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des produits liposolubles (comme les psychotropes, et notamment les benzodiazépines) (79) qui entraîne une augmentation du risque d'accumulation et une diminution du volume de distribution des molécules hydrosolubles, majorant alors le risque de surdosage.

3.3.1.3 Le métabolisme hépatique :

La limitation du métabolisme chez la personne âgée est sur les molécules à clairance hépatique intrinsèque élevée (diminution de l'effet du premier passage hépatique) notamment les voies métaboliques de phase I, les plus touchées sont les réactions d'oxydation par diminution de l'activité des cytochromes P450 (dont la concentration totale diminue avec l'âge) et les réactions de déméthylation (80.81) alors que la phase de conjugaison ne semble pas être affectée par le vieillissement . (82)

En plus de l'augmentation de la biodisponibilité des médicaments ayant de base un premier passage hépatique important.

3.3.1.4 L'élimination rénale :

Pour les molécules à clairance rénale ou les composés hydrosolubles, il y a une diminution de leur élimination résultant en leur accumulation via l'augmentation de la demi-vie et la diminution de la clairance plasmatique du principe actif (aminosides, lithium, certains bêtabloquants ...).

Finalement, toutes ces modifications pharmacocinétiques ont tendance à allonger la demi-vie d'élimination plasmatique et à augmenter les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments. Il est alors souvent nécessaire de diminuer la posologie, ou d'espacer les rythmes d'administration, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. De même, il est préférable de prescrire des médicaments à demi-vie courte. Et lorsqu'on prescrit un médicament en dehors du contexte d'urgence, il est préférable de débiter le traitement de façon prudente, à faible posologie, puis de l'augmenter progressivement.

3.3.2 Modifications pharmacodynamiques

Le nombre de récepteurs varie peu et leur spécificité diminue chez les personnes âgées, cela a été observé avec les bêtabloquants cardiosélectifs, par exemple, ce qui fait que la sélectivité tend à diminuer avec l'âge (83). Aussi, on rencontre une diminution de la performance des mécanismes de compensation et d'adaptation du SNC qui peut causer une sensibilité accrue aux psychotropes. Cependant, il n'est pas toujours possible de prévoir les conséquences de ces modifications pharmacodynamiques. Elles peuvent aller de l'absence de manifestation clinique à une inefficacité thérapeutique ou l'apparition d'un effet indésirable :

3.3.2.1 Au niveau du système cardio-vasculaire :

On trouve que la réponse aux antihypertenseurs est majorée, la sensibilité aux agonistes adrénergiques diminuée, et l'accélération du rythme cardiaque sous atropine (inhibiteurs calciques dihydropyridines ou dérivés nitrés) est moins marquée. Certains traitements (bêtabloquants) majorent le risque de bradycardie et d'hypotension. Ainsi, la recherche d'une hypotension orthostatique et la surveillance de l'électrocardiogramme sont nécessaires.

3.3.2.2 Au niveau du système nerveux central :

La sensibilité aux BZD, au métopropramide, à l'hydroxyzine et aux opiacés est augmentée, celle-ci contribue à majorer le risque de syndrome confusionnel.

3.3.2.3 Au niveau du système endocrinien:

L'altération de la tolérance glucidique est expliquée par une résistance majorée à l'insuline.

Chapitre II : La iatrogénie

1 Définition :

1.1 Etymologie

Le Terme « iatrogène » provient du grec « iatros » qui signifie médecin et « genos » qui se traduit par origine ou cause. Ainsi, par transcription littérale ce terme signifie « qui est provoqué par le médecin » Les effets secondaires et les risques associés à l'intervention médicale sont appelés iatrogénie. On les appelle également effets indésirables des médicaments (Adverse Drug Reactions ADR) ou bien "Iatrogénèse".

Par le *primum non nocere*, Hippocrate intègre le concept de iatrogénie dans la base de la pratique médicale. Les affections iatrogènes sont celles où les médecins, les médicaments, les diagnostics, les hôpitaux et autres institutions médicales agissent comme des "agents pathogènes" ou "sickenning agents".(84)

Selon l'OMS, la iatrogénie est tout effet nocif, non intentionnel et non désiré d'un médicament, qui se produit à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de thérapie. " (85)

La Commission mixte d'accréditation des organismes de santé définit un effet indésirable d'un médicament par soit l'augmentation de sa toxicité, soit la diminution de son effet thérapeutique souhaité, soit les deux . (86)

Cette définition n'inclut pas les échecs thérapeutiques, les empoisonnements intentionnels et accidentels, l'abus de médicaments, l'administration incorrecte de médicaments, la non-observance du traitement et le non-respect des instructions supposant que la prescription est adaptée. (87)

On ajoute à cela, les incidents tels que les procédures de diagnostic qui comprennent les procédures mécaniques et radiologiques, le régime thérapeutique qui comprend les médicaments, la chirurgie et les procédures invasives et l'hospitalisation. Qui peuvent aussi provoquer des effets iatrogènes (86,88,89).

La Iatrogénie couvre donc tout événement survenu au cours du soin, dans son sens le plus large. C'est-à-dire que cela englobe plusieurs notions:

- **L'erreur:** c'est-à-dire le non-respect d'un protocole, d'une recommandation ou d'une politique de santé consécutif à une inattention, une distraction, un oubli ou tout autre événement fortuit survenant lors du soin,
- **L'aléa thérapeutique:** les risques graves inhérents à certaines interventions, examens, prélèvements ou traitements, techniquement complexes, et qui surviennent parfois, en dépit d'un déroulement conforme et satisfaisant de l'intervention.
- **La faute :** qui suppose l'existence d'une négligence ou plus grave encore d'une tromperie.

1.2 La iatrogénie médicamenteuse :

« Toute pathologie ou manifestation clinique indésirable chez le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments » (90) . Elle a pour origine une erreur dans la prise du médicament (mauvais horaire, doublement de la dose en cas d'oubli...), des interactions entre les molécules lors de la prise simultanée de plusieurs spécialités, Effets indésirables liés au médicament (tels que des nausées, la diarrhée, la somnolence...), les allergies (pouvant aller de la simple éruption cutanée au choc anaphylactique).

La prévalence de ces accidents iatrogéniques est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Il est important de noter que l'inévitabilité de ces accidents augmente avec leur gravité.

On trouve dans des études que les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque d'effets indésirables liés à la prise de médicaments, les événements indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquentes en moyenne après 65 ans (91) (92).

Avec l'âge, le nombre de maladies augmente, et la consommation de médicaments aussi avec cette dernière augmente le risque d'interactions médicamenteuses, alors que l'organisme élimine moins bien les médicaments. On note aussi que le risque de se tromper dans les différentes prises est accru, autant plus pour les sujets fragiles ou dépendants (93).

Les ADR peuvent être évités parfois, celles qui sont le plus souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique telle qu'une mauvaise indication, le non-respect des contre-indications, une posologie excessive ou un traitement trop prolongé. Ou bien d'une mauvaise observance du traitement, tout autant une automédication inappropriée chez ces patients âgés et fragiles, traités pour plusieurs pathologies.

1.2.1 Facteurs de risque de la iatrogénie médicamenteuse

Bien que la iatrogénie soit un phénomène complexe et imprévu, on peut prévoir sa survenue suite à l'enchaînement de plusieurs facteurs :

1.2.1.1 Lié au Traitement:

1.2.1.1.1 La polymédication :

L'incidence des événements indésirables augmente avec le nombre de médicaments absorbés; L'IRDES, en France, (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) et l'OMS définissent la polymédication comme la prise régulière d'au moins cinq médicaments (94).

Mannesse et al. Montrent lors d'une étude chez les patients de plus de 70 ans hospitalisés pour accidents iatrogènes médicamenteux, que l'administration concomitante de plus de trois médicaments augmente de plus de dix fois le risque d'événements indésirables graves. (95)

Les personnes âgées sont très souvent polymédiquées ce qui les rends les plus sensible à la iatrogénie .

1.2.1.1.2 La multiplicité des prescripteurs:

La multiplicité des ordonnances faites par plusieurs se retrouve alors elle aussi à l'origine de risques d'erreurs médicamenteuses et d'événements indésirables (96). Ainsi, les médicaments qui sont anciens et bien connus n'incitent pas le prescripteur à déclarer l'effet indésirable.

Le patient polypathologique se voit consulter différents spécialistes qui n'ont pour le moment que peu de moyen de connaître l'ensemble du dossier patient afin de garantir une prise en charge optimale (97).

1.2.1.2 Liés aux Patients:

1.2.1.2.1 L'Âge :

Certaines études ne le considèrent pas comme un facteur de risque mais un facteur de gravité(10). On distingue des facteurs liés au sujet : modifications physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au grand âge, précédemment mentionnées. Ainsi que la polypathologie, démence, insuffisance rénale, dénutrition, troubles locomoteurs, déficit sensoriel. Et ceux liés au traitement comme la polymédication,

médicaments cardiovasculaires, psychotropes, médicaments à marge thérapeutique étroite, certaines formes galéniques comme les gouttes,..., sans oublier le rôle précipitant des événements intercurrents aigus qui peuvent tous influencer l'apparition de la iatrogénie.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments changent selon l'état physiologique du patient et donc selon son âge . De plus, le risque pathologique augmente avec l'âge, le nombre de médicaments prescrits se multiplie, de ce fait, l'incidence de la iatrogénie chez la personne âgée est significativement plus élevée que dans le reste de la population.

Une étude a montré que les patients d'au moins 65 ans ont un taux d'événements indésirables deux fois supérieur à la population de moins de 45 ans.(98)

Mais le risque iatrogénique chez la personne âgée est très mal évalué pour deux raisons (99) :

- Les essais cliniques, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), n'incluent toujours pas assez de sujets âgés de plus de 75 ans. De plus les sujets inclus n'ont ni polyopathie et ni polymédication. Ils ne sont pas représentatifs de la population à qui les médicaments seront prescrits. Cela rend donc difficile pour le prescripteur d'utiliser les résultats des essais cliniques pour la pratique médicale courante.
- L'insuffisance de recueil des effets iatrogènes : la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé est mal recensée par les centres de pharmacovigilance.

1.2.1.2.2 Certaines pathologies ou comorbidités

Telles que les insuffisances hépatiques et rénales seraient associées à un risque plus élevé d'événements indésirables (100). Ce dysfonctionnement peut entraîner l'accumulation des médicaments (principalement voire exclusivement métabolisés par le foie et/ou éliminés par les reins) dans la circulation sanguine et provoquer des risques de surdosage et de toxicité. Par exemple, certaines maladies d'une personne âgée peuvent avoir des interactions avec l'effet de certains médicaments : l'insuffisance hépatique et anticoagulants, insuffisance respiratoire chronique et anxiolytiques...

1.2.1.2.3 L'intrication des pathologies aiguës et chroniques

Elle augmente considérablement le risque d'effet indésirable médicamenteux en cas de la survenue d'une maladie aiguë, déséquilibrant le traitement habituellement pris par le patient, par exemple. Ainsi l'administration de plusieurs médicaments simultanément augmente l'erreur ou l'oubli des prises chez les sujets ayant des troubles de la vision et des troubles cognitifs.

Certains risquent de cumuler les traitements d'autant qu'aujourd'hui une même molécule médicamenteuse peut porter plusieurs noms selon le laboratoire qui la délivre. Il arrive ainsi que des personnes prennent plusieurs fois la même molécule sans s'en rendre compte.

1.2.1.2.4 Le Sexe :

Certaines études incriminent prioritairement le sexe masculin (101), d'autres à l'inverse retrouvent majoritairement le sexe féminin (102), et d'autres encore estiment qu'il ne semble pas être en relation avec le risque de survenue d'un épisode iatrogène (103) ou alors que son rôle favorisant dépendrait des classes médicamenteuses incriminées (le sexe féminin serait plus à risque de iatrogénie avec les opiacés et les stupéfiants alors que le sexe masculin serait plus à risque sous anticoagulants). (104)

1.2.1.2.5 La Dénutrition :

Elle peut soit potentialiser les effets des thérapeutiques soit les diminuer. Il convient donc d'adapter les doses afin d'éviter essentiellement le surdosage ou l'inefficacité de la thérapeutique, souvent présente chez l'individu âgé.

1.2.1.2.6 Les troubles de la déglutition :

On peut avoir tendance à écraser les médicaments, ouvrir les gélules et mélanger le tout sans penser que la forme et l'entourage de la molécule ont un rôle important pour une délivrance progressive du principe actif ou dans le lieu de la délivrance (estomac, intestin grêle...). En agissant ainsi, on peut, si le médicament n'est pas écrasable, créer une toxicité médicamenteuse.

1.2.1.2.7 L'automédication :

Consiste dans le fait qu'un individu recourt à un médicament sans avis médical (non prescrit par un médecin) dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, en raison de l'accès facile. Les médicaments les plus souvent concernés sont l'amoxicilline (98,2%), le paracétamol (97,5%), l'acide ascorbique (91,6%). (105)

Il faut bien souligner les risques de l'automédication notamment les résistances microbiennes acquises envers les antibiotiques, les accidents médicamenteux, les interactions médicamenteuses non bénéfiques, la pharmacodépendance et la toxicomanie (106,107,108).

On peut penser que l'information donnée au sein des officines joue le rôle de sensibilisation et d'éducation des usagers pour une consommation rationnelle des médicaments.

1.2.1.2.8 La phytothérapie :

L'utilisation souvent des plantes médicinales et ne pas en informer les soignants, peut également induire des interactions avec les médicaments prescrits et entraîner des effets indésirables (**Tableau annexe 4** : Les interactions possibles entre la phytothérapie et les différentes classes médicamenteuse)

2 Types De La Iatrogénie :

Il faut considérer 3 notions :

- **Gravité** : Risque vital voire décès, hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, handicap ou incapacité.
- **Acceptabilité** : Renvoie à la perception sociale (défaut d'information, alternatives moins risquées, rapport bénéfice/risque discutable...)
- **Évitabilité**: Un effet iatrogène évitable a été défini comme un effet iatrogène qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement. (109)

D'où on constate qu'il existe 2 types d'accidents :

2.1 La iatrogénie Évitable :

Elle concerne généralement les événements qui ne surviennent pas si le médicament est utilisé à la bonne posologie, dans la bonne indication et délivré de façon optimale.

Définie par l'American National Roundtable on Health Care Quality comme un « événement indésirable qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'événement indésirable ». Le caractère évitable est apprécié à l'issue d'une évaluation précise de la situation clinique du patient et des conditions de sa prise en charge. (110)

L'événement évitable inclut trois critères que sont overuse, underuse et misuse (111)

- **L'excès de traitements** ou « **overuse** » : Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus), ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu insuffisant).

- **La prescription inappropriée** ou « **misuse** » est l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Le premier à avoir réfléchi sur ce concept est Beers qui a établi, dès 1991, pour les personnes âgées en maisons de retraite, une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitée comme les Alpha bloquants centrale (Methyldopa) et Nifedipine, immediate release (112). Cette liste a été progressivement actualisée (dernière version 2015) (113).

- **L'insuffisance de traitement** ou « **underuse** » : Il est défini comme l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

2.1.1 Evaluation de l'Évitabilité:

Le caractère évitable est apprécié à l'issue d'une évaluation précise de la situation clinique du patient et des conditions de sa prise en charge par le système de soins. Sa détermination repose sur une échelle à 6 degrés. Une valeur supérieure à 3 est requise pour considérer un événement comme évitable.

Tableau 1 : La détermination de Caractère évitable.

Certain	6
Très probable	5
Assez probable	4
Peu probable	3
Très peu probable	2
Exclu	1

2.2 La iatrogénie inévitable

Qui concernent les effets indésirables liés aux molécules actives ou leurs effets sur les différentes fonctions physiologiques (guérissant une pathologie mais qui n'a pas un effet spécifique sur un seul récepteur, donc affecte une autre fonction au même temps) Ici rentre l'intérêt du rapport bénéfice/risque dans la prescription. Par exemple, la chimiothérapie.

3 Médicaments:

3.1 Médicaments utilisés en cardiologie

3.1.1 Les Bêtabloquants

3.1.1.1 Médicaments existants :

Annexe médicaments Tableau A : Classification des principaux β -bloquants.

3.1.1.2 Mécanismes d'action :

Les bêtabloquants étant des antagonistes compétitifs et réversibles des récepteurs β_1 ou β_1/β_2 , leurs principaux effets pharmacologiques (effets thérapeutiques mais aussi effets indésirables) peuvent se déduire de la localisation et de la fonction de ces récepteurs.

Parmi les bêtabloquants, on distingue plusieurs types:

3.1.1.2.1 Les bêtabloquants cardiosélectifs et des bêtabloquants non cardiosélectifs

Ils bloquent préférentiellement les récepteurs β_1 (que l'on trouve principalement au niveau cardiaque) avec un effet modéré sur les récepteurs β_2 , dont l'activation stimule naturellement la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux et des bronches. Les bêtabloquants cardiosélectifs limitent donc la vasoconstriction qui serait induite par les bêtabloquants non sélectifs, notamment au niveau des extrémités des membres (syndrome de Raynaud), ainsi qu'un éventuel phénomène de bronchoconstriction.

3.1.1.2.2 Bêtabloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)

Ils possèdent, en plus de leur effet bêta bloquant, une faible activité agoniste β

Ils peuvent donc s'avérer utiles en clinique lorsque le patient présente une bradycardie relativement importante puisque l'effet β -bloqueur sur le myocarde est légèrement diminué. Des effets protecteurs sur les taux de lipides dans le plasma sont aussi soupçonnés.

3.1.1.2.3 Bêtabloquants avec activité stabilisante de membrane (ASM)

Cette classe présente la particularité de diminuer l'excitabilité cardiaque en agissant sur la genèse du potentiel d'action myocardique. La plupart des différentes molécules ont des fonctions antiarythmiques dites "quinidine-like" (classe II de Vaughan-Williams). Elles agissent en ralentissant la conduction au niveau du nœud atrioventriculaire, contrôlant l'arythmie ou prévenant le risque d'arythmie.

3.1.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique des β -bloquants est liée en grande partie à leur liposolubilité. Certaines molécules sont très liposolubles, d'autres sont hydrosolubles, alors que la majorité des molécules ont une solubilité intermédiaire

Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des β -bloquants.

β -bloquant	Liposolubilité	Biodisponibilité orale (%)	Métabolisme et élimination	Demi-vie (heures)
β-bloquants non cardiosélectifs sans ASI				
Carvédilol	Elevée	25	M. hépatique important E. biliaire	6 à 10
Propranolol	Elevée	<90	M. hépatique important E. rénale	12
Timolol	Intermédiaire	75	M. hépatique E. rénale	4
β-bloquants non cardiosélectifs avec ASI				
Cartéolol	Faible	85	M. hépatique faible E. rénale sous forme inchangée	3 à 6
β1-bloquants cardiosélectifs sans ASI				
Aténolol	Faible	50	M. hépatique faible E. rénale sous forme inchangée	9
Bétaxolol	Intermédiaire	85	M hépatique important E. mixte urines et fèces	15-20
Bisoprolol	Intermédiaire	90	M. hépatique E. urinaire et fécale des métabolites	10-12
Métoprolol	Elevée	40-50	M. hépatique faible E. urinaire en quasi-totalité	2.5-5
Néбиволol	Elevée	12 à ~100 (chez les métaboliseur lents)	M. hépatique E. fèces et urinaire des métabolites	8-27
β1-bloquants cardiosélectifs avec ASI				
Acébutolol	Faible	90	M. hépatique E. rénale	4-10

3.1.1.4 Effets indésirables

Ils sont rares si les contre-indications sont respectées et sont explicables par leurs propriétés pharmacodynamiques.

- La bradycardie et l'hypotension artérielle sont les effets indésirables les plus courants.
- Par diminution de la contractilité cardiaque, les β -bloquants peuvent décompenser une insuffisance cardiaque,
- Certains patients décrivent une sensation de froideur, en particulier des extrémités (syndrome de Raynaud),
- La diminution des débits périphériques s'exprime parfois sous forme de fatigabilité musculaire lors des efforts,
- Les troubles nerveux centraux décrits sont la survenue fréquente de cauchemars, l'insomnie ou d'une sédation. Par ailleurs, ces effets sur le système nerveux central semblent plus fréquents lors de l'utilisation de molécules très liposolubles,
- Les patients peuvent se plaindre de troubles sexuels (baisse de la libido, impuissance chez l'homme),
- Certains effets indésirables des β -bloquants sont liés au blocage non sélectif des récepteurs β_2 -adrénergiques :
- Aggravation d'un asthme ou d'un syndrome respiratoire obstructif préexistants,
- Aggravation d'un syndrome vasculaire périphérique modéré, Des épisodes d'hypoglycémie chez le diabétique.

3.1.2 Médicaments du système rénine-angiotensine

3.1.2.1 Médicaments existants :

Les médicaments du système rénine angiotensine sont classés en trois catégories. Il n'existe pas d'exception à l'application de racines de la dénomination commune internationale :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : **-pril ou -prilate**
Parmi eux, seul le captopril comporte un groupement sulfhydryl.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) : **-sartan**
- Inhibiteurs de la rénine : **-kiren**

3.1.2.2 Mécanisme d'action :

3.1.2.2.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, responsable de l'hydrolyse du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (principal peptide actif) et de la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs

3.1.2.2.2 Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA) : les Sartans :

Le blocage des récepteurs AT1 entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par un mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va surstimuler les récepteurs AT2, vasodilatateurs dans les conditions physiologiques et protecteurs notamment au niveau cérébrovasculaire.

3.1.2.2.3 Aliskiren

L'Aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, bloquant ainsi la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduisant par conséquent la production d'angiotensine II.

3.1.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 3 : les caractères pharmacocinétiques des différents médicaments de système rénine-angiotensine

Médicament	Demi-vie	Absorption	Métabolisme	Elimination
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	Leur demi-vie (12 à 24 heures) permet une seule prise journalière	la résorption digestive est de l'ordre de 60 à 70 % pour la plupart des IEC ; elle est modifiée par les aliments (sauf pour le captopril, l'imidapril et le perindopril).	la plupart des IEC subissent un métabolisme hépatique.	Rénale +++
Antagonistes de l'angiotensine II (les sartans)	courte, environ 2 heures	moyenne (33 %)	Métabolisme le + souvent hépatique et glucuroconjugaison donne naissance à un métabolite à demi-vie plus longue (6 à 9 heures) qui s'avère dix à quarante fois plus puissant	mixte biliaire et rénale
Inhibiteurs de la rénine (Aliskiren)	longue (40 heures)	très faible (2 à 3 %) et réduite s'il est pris avec un repas riche en graisse	Pas de métabolisme	forme inchangée dans les selles (78 %)

3.1.2.4 Effets indésirables

Tableau 4 : tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments de système rénine-angiotensine

Nature de l'effet indésirable	Gravité	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs à toutes les molécules :		
Hypotension orthostatique ou non	Modérée	Une chute brutale de la pression artérielle peut survenir après la première prise en cas de la stimulation préalable du système rénine-angiotensine.
Hyperkaliémie	Variable	Une augmentation de la kaliémie est principalement observée en cas de l'insuffisance rénale, de prise concomitante de potassium ou de diurétiques épargneurs potassiques.
Insuffisance rénale aiguë	Grave	Une prise en charge adaptée permet de récupérer une fonction rénale avec peu de séquelles en général.
Œdème angioneurotique	Grave	Lié à l'accumulation de la bradykinine et à l'inhibition de l'inhibiteur de la fraction C1 du complément, plus fréquente sous IEC et chez les sujets mélanodermes.
Fœtotoxicité	très grave	Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, de retard de croissance, et de la mort fœtale, La grossesse est une contre-indication formelle.
Plus spécifiques aux IEC :		
Toux	Bénin	Toux sèche, survenant dans une semaine à 6 mois après l'initiation du traitement. Elle est liée à l'accumulation de la bradykinine et la substance P, et cesse dans les 4 jours qui suivent l'arrêt du traitement.
Modification du goût, rashes cutanés	Bénin	Principalement liées au captopril.
Neutropénie	Grave	Principalement en cas de néphropathie associée.
Spécifiques aux inhibiteurs de l'angiotensine II		
Spécifique au l'olmésartan	Grave	Une Entéropathie grave et imprévisible pouvant se manifester dans un délai de plusieurs mois/années par une diarrhée sévère.
Spécifiques aux inhibiteurs de rénine		
Troubles digestifs (Diarrhée, RGO)	Bénin	

3.1.3 Les Inhibiteurs Calciques

3.1.3.1 Médicaments existants :

Les inhibiteurs calciques peuvent être divisés en deux groupes : d'une part, on a les dihydropyridines (DHP), qui agissent principalement sur les vaisseaux sanguins à la dose thérapeutique ; d'autre part, on a le vérapamil et le diltiazem, qui ont des propriétés vasculaires et des effets cardiaques.

(Annexe médicaments Tableau B : Les principaux inhibiteurs calciques).

3.1.3.2 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs calciques se lient tous aux canaux calciques de la classe L (canaux calciques voltage-dépendants lents). Cette liaison entraîne une diminution du flux calcique entrant dans la cellule :

- Les dihydropyridines ont une grande affinité pour les canaux inactivés, particulièrement présents sur les cellules musculaires lisses du fait de leur dépolarisation prolongée.
- Inversement, les benzothiazépines et phenylalkylamines agissent sur les récepteurs activés, particulièrement présents sur le myocarde et ses tissus de conduction.

Ceci permet d'expliquer les sites d'action des différents inhibiteurs calciques.

3.1.3.3 Caractéristiques pharmacocinétiques :

3.1.3.3.1 Absorption :

Les inhibiteurs calciques sont caractérisés par une bonne absorption digestive.

3.1.3.3.2 Distribution :

Ils présentent une biodisponibilité faible (10 à 20%) en raison d'un effet de 1er passage hépatique important (sauf pour l'amlodipine) ;

Les inhibiteurs calciques présentent des demi-vies variables. L'amlodipine est la molécule qui se caractérise par la plus longue demi-vie (35 à 50 h) permettant une administration en une seule prise par jour. Au contraire, diltiazem et vérapamil ont des demi-vies courtes (4 à 8 h), de même que la nifédipine et la nicardipine (2 à 4 h). Pour pallier cet inconvénient et

permettre leur administration en une seule prise par jour, des formes galéniques à libération prolongée ont été développées.

3.1.3.3 Métabolisme :

Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par différentes isoformes du cytochrome P450 (CYP 450) sans induction ou inhibition des enzymes hépatiques et entraînant pour les DHP la formation de métabolites inactifs à élimination rénale.

Pour le vérapamil et le diltiazem, leur métabolisme hépatique conduit à la formation de nombreux métabolites actifs.

3.1.3.4 Elimination :

Leurs élimination est essentiellement rénale (70%) et biliaire (20 à 25%)

3.1.3.4 Effets indésirables

- Hypotension artérielle (par excès d'efficacité).
- Tachycardie ou bradycardie :
- Tachycardie avec les DHP. Les DHP induisent une stimulation sympathique réflexe tachycardant, surtout pour les molécules à action courte et brutale comme la nifédipine.
- bradycardie avec vérapamil et diltiazem.
- Décompensation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque par effet inotrope négatif.
- Risque d'infarctus du myocarde, de douleur thoracique (nifédipine, nicardipine).
- Œdèmes des membres inférieurs : survient chez 10 à 20 % des patients.
- Flush, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, asthénie par effet vasodilatateur.
- Troubles digestifs : constipation par effet relaxant intestinal.
- Prurit, érythème, photosensibilisation.
- Hypertrophie des gencives.
- Gynécomastie.
- Troubles de l'humeur, somnolence, troubles de l'odorat et du goût.
- Crampes musculaires.

3.1.4 Les diurétiques

Il existe trois familles des diurétiques, aucune n'agisse sur le tube contourné proximal :

- Les diurétiques de l'anse, qui agissent au niveau de l'anse de Henlé.
- Les diurétiques thiazidiques, qui agissent au niveau du tube contourné distal.

Ces deux classes sont dites des diurétiques hypokaliémiants.

- Les diurétiques hyperkaliémiants, qui agissent au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur :
 - soit diurétiques anti-aldostérone,
 - soit diurétiques inhibiteurs du canal du sodium.

3.1.4.1 Médicaments existants :

(Annexe médicaments Tableau C: Classification des principaux diurétiques)

Il faut noter que le furosémide est de loin le diurétique de l'anse le plus prescrit et le plus utilisé. En revanche l'hydrochlorothiazide est le plus prescrit et le plus utilisé des diurétiques thiazidique surtout en association avec d'autres molécules.

3.1.4.2 Mécanisme d'action :

3.1.4.2.1 Mécanismes d'action des diurétiques de l'anse

Tous les diurétiques de l'anse ont le même mécanisme d'action : l'inhibition du Co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$, ce qui aboutit principalement à une inhibition de la réabsorption du sodium.

3.1.4.2.2 Mécanismes d'action des diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques agissent par blocage du cotransport électroneutre Na^+/Cl^- , probénécide dépendant, au niveau du segment de dilution (segment proximal du tube contourné distal). Ils induisent au niveau urinaire donc une hypernatriurie, une hyperkaliurie, une hyperchlorurie, une hypocalciurie, une augmentation de l'élimination d' H^+ (acidification urinaire), une hypo-uricosurie (si le traitement est prolongé) et une perte en magnésium.

Au niveau sanguin, ils induisent principalement une hypokaliémie associée à une hyponatrémie.

3.1.4.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 5 : Les caractères pharmacocinétiques des principaux diurétiques :

Médicaments	Résorption digestive (%)	Fixation protéiques (%)	Demi-vie plasmatique (H)	Elimination
Diurétiques de l'anse (Furosémide)	50%	93%	Presque 1H	urinaire sous forme
Diurétique thiazidique (Hydrochlorothiazide)	80%	40%	6-25	inchangée

3.1.4.4 Effets indésirables

- Hypokaliémie ++++
- Déplétion sodée excessive avec hyponatrémie et déshydratation, surtout en cas de traitement par les diurétiques de l'anse associé à un régime désodé trop strict → troubles de la vigilance et signes cutanés de déshydratation.
- Hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle (diminution de la filtration glomérulaire).
- Hypotension orthostatique, vertiges et sensation de faiblesse chez le sujet âgé.
- Hyperuricémie par augmentation de la réabsorption proximale et diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique → crise de goutte.
- Hyperglycémie
- Anomalies du profil lipidique (augmentation cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol, diminution HDL-cholestérol)
- Réactions immunoallergiques (rare),
- Impuissance (rare)

3.1.5 Les Anti Arythmiques

La plupart des molécules sont anciennes mais la plus utilisée et la plus rencontrée sur le terrain est l'Amiodarone.

L'utilisation thérapeutique des antiarythmiques est facilitée par la connaissance de leurs propriétés électrophysiologiques cellulaires. Celles-ci sont classées en 4 grandes classes (classification de Vaughan-Williams) :

- Classe I : les bloqueurs du canal sodique rapide (stabilisants de membrane) eux-mêmes constitués en 3 sous-classes (a, b, c) selon l'intensité et la durée du blocage sodique ($b < a < c$).
- Classe II : les β -bloquants adrénergiques.
- Classe III : les médicaments qui allongent la durée de la repolarisation ventriculaire (en bloquant les canaux potassiques).
- Classe IV : les inhibiteurs du courant calcique lent (ICaL)

Chaque classe est associée à des effets sur l'ECG et à des effets indésirables particuliers et relativement homogènes

3.1.5.1 Médicaments existants

(Annexe médicaments Tableau D : les différentes classes des antiarythmiques selon les effets indésirables et leurs effets sur l'ECG).

3.1.5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 6 : Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'AMIODARONE

	Absorption et biodisponibilité (%)	Fixation protéiques (%)	Demi-vie	Métabolisme et élimination
Amiodarone	Lente et très variable. Sa biodisponibilité varie de 20 à 86 % (selon les individus)	95 %,	15 - 30 h (1ère dose) 20 - 90 jours (doses répétées)	Métabolisme hépatique par le CYP450 Elle est éliminée dans les fèces principalement sous forme métabolisée.

3.1.5.3 Effets indésirables de l'amiodarone

3.1.5.3.1 Effets dose-dépendants :

- Dépôts cornéens, pigmentation cutanée (teint grisâtre), photosensibilisation ;
- Elévation des transaminases aux fortes doses (> 600 mg/j) et rares hépatites ;
- Bradycardie sinusale ;

3.1.5.3.2 Effets dose-indépendants :

- Dysthyroïdie de type hyper- ou hypothyroïdie principalement (par apport d'iode avec l'amiodarone) ;
- Neuropathie périphérique, toxicité du nerf optique, troubles du sommeil ;
- Fibrose pulmonaire (pneumopathie interstitielle) réversible à l'arrêt du traitement ;
- Troubles gastro-intestinaux ;
- Risques de veinites ou de thrombophlébites pour la forme IV.

3.2 Les Anticoagulants

3.2.1 Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés

Les médicaments inhibant l'activité des facteurs de la coagulation par voie injectable ont un effet anticoagulant immédiat et sont donc utilisables dans toutes les situations à risque thrombotique aiguë comme :

- la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.
- les syndromes coronariens aigus.
- les cardiopathies emboligènes.

On distingue deux grands groupes d'héparines :

- Les héparines non fractionnées HNF : dites héparines standards.
- Les héparines fractionnées : dites de bas poids moléculaires HBPM.

3.2.1.1 Médicaments existants :

(Tableau annexe 6 : Les types des Héparines existants)

3.2.1.2 Mécanisme d'action

L'héparine agit uniquement en présence de son cofacteur, l'antithrombine III (AT III) qui est un inhibiteur physiologique de différents facteurs de la coagulation, les facteurs IIa, IXa et Xa.

En présence d'héparine, l'AT III modifie sa conformation et accélère la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation. Le site de liaison entre l'héparine et l'AT III est constitué par une séquence pentasaccharidique nécessaire et indispensable pour obtenir un effet anticoagulant.

L'action anticoagulante des héparines est dose dépendante.

Son mécanisme d'action repose sur:

- L'inhibition du facteur IIa, ou thrombine, qui entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine constituant le caillot : on parle d'action anticoagulante.
- L'inhibition du facteur Xa situé en amont de la cascade de la coagulation : on parle alors d'action anti thrombotique.

3.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 7 : Les caractères pharmacocinétiques des différents types d'Héparine

Médicament	Caractéristiques pharmacocinétiques
HNF	<ul style="list-style-type: none"> • Administration IV et SC • Biodisponibilité SC 30% • Elimination endothéliale et macrophagique, 1/2 vie de 1h30
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> • Administration SC • Biodisponibilité 100%, Tmax de 2- 4h • Elimination rénale, 1/2 vie 3 - 4h

3.2.1.4 Effets indésirables

Tous les médicaments de l'hémostase exposent à deux types d'effets indésirables :

3.2.1.4.1 Les accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques sont la complication la plus fréquente, potentiellement grave. Ces accidents hémorragiques peuvent relever de mesures spécifiques pour le dérivé héparinique.

3.2.1.4.2 Les accidents non hémorragiques

Principalement, Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) :

Les TIH représentent l'effet indésirable le plus important de cette classe de médicaments, potentiellement grave, voire fatal. Il existe deux types de TIH différenciées selon leur délai

d'apparition et les mécanismes mis en jeu . L'une précoce, bénigne (de type I), d'origine non immunitaire, régresse malgré la poursuite du traitement par héparine. L'autre, immuno-allergique (de type II), potentiellement grave, est d'apparition plus tardive.

3.2.2 Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine k dépendants (AVK)

3.2.2.1 Médicaments existants

(Annexes médicaments tableau E : les Antivitamines K existants)

3.2.2.2 Mécanisme d'action :

L'action anticoagulante n'est pas immédiate car les AVK n'agissent qu'au niveau de la formation des facteurs vitamines K-dépendants. En effet ils n'ont aucune action sur les facteurs déjà présents. L'action anticoagulante apparaîtra seulement lorsque tous les facteurs vitamines K-dépendants seront consommés, événement lié à leur demi vie d'élimination (6h pour le facteur VII et 2 à 3 jours pour les facteurs II et X). Lors d'un relais héparine-AVK, le traitement par AVK est introduit alors que l'héparine est poursuivie. Celle-ci ne sera interrompue que lorsque le traitement AVK aura atteint l'objectif ciblé selon la pathologie . Le délai est généralement de 2 à 4 jours.

3.2.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 8 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Etape pharmacocinétique	Caractéristique
Biodisponibilité	~ 100 %
Fixation protéiques plasmatiques	> 95 %
Métabolisme hépatique	CYP450 Variabilité génétique : mutations du gène codant pour le CYP2C9
Demi-vie d'élimination	Acenocoumarol ~ 9-10h Warfarine ~ 35h à 45 h

3.2.2.4 Effets indésirables

Tous les médicaments anticoagulants exposent principalement les patients aux complications hémorragiques.

3.2.2.4.1 Les accidents hémorragiques

Commune à tous les anticoagulants oraux, les AVK présentent un risque hémorragique en cas de surdosage, évalué par un INR (International Normalized Ratio) ≥ 5 .

3.2.2.4.2 Les accidents non hémorragiques

- Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée avec les AVK coumariniques
- Une diarrhée, des réactions d'hypersensibilité rares, comme des éruptions cutanées, de la fièvre, une leucopénie, une néphrite,

3.2.3 Anticoagulants oraux directs (AOD)

3.2.3.1 Médicaments existants :

Actuellement, les AOD comprennent 2 sous-classes :

- les inhibiteurs directs de la thrombine (-gatan) avec un seul représentant : le dabigatran (le premier représentant de la classe)
- les inhibiteurs directs du facteur Xa (-xaban) avec, à l'heure actuelle, le rivaroxaban et l'apixaban

3.2.3.2 Mécanismes d'action:

Les AOD inhibent directement, réversiblement et spécifiquement un facteur activé de la coagulation, à l'inverse des antivitamines K qui exercent leur action indirectement en agissant sur la gamma-carboxylation nécessitant la vitamine K.

L'inhibition du facteur Xa ou de la thrombine interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, empêchant la formation de fibrine et inhibant ainsi la formation et le développement du thrombus.

Découle de ces mécanismes d'action, une action rapide (2-3 heures) permettant de s'affranchir de la nécessité d'un relai héparinique comme avec les AVK.

3.2.3.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

- Les AOD sont rapidement absorbés et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 1 à 4 heures après la prise du comprimé.
- Tous les AOD sont des substrats de la P-gp (glycoprotéine P) et donc soumis à d'éventuelles interactions médicamenteuses.

- La demi-vie d'élimination des AOD est globalement superposable aux alentours de 10-12 heures voire plus.
- Tous les AOD sont majoritairement éliminés par voie rénale. Le dabigatran est éliminé à 80-85% par voie rénale, sous forme inchangée, alors que les "-xabans" présentent une élimination rénale de l'ordre de 30% (légèrement variable selon la molécule).

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des caractères pharmacocinétiques des AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Cible	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6,50%	80% (avec repas)	66%	60%
Cmax	2-4H	2-4H	3-4H	3-4H
Demi-vie	12-17H	7-11H	8-15h	9-11h
Élimination rénale	80%	33%	25%	50%
Métabolisation et excrétion	P-gp	Cyp3A4+P-gp	Cyp3A4+P-gp	Cyp3A4+P-gp

3.2.3.4 Effets indésirables :

Les effets indésirables des AOD sont majoritairement représentés par les accidents hémorragiques. Leur mécanisme d'action, représenté par une inhibition de la coagulation, engendre un risque hémorragique avec une fréquence que l'on peut estimer entre 1 et 5%.

Les AOD peuvent être à l'origine d'autres effets indésirables. En particulier, le dabigatran peut engendrer des troubles digestifs, sources d'une mauvaise observance thérapeutique. Un risque de réactions allergiques est également possible pour tous les AOD. Une perturbation du bilan hépatique a également été rapportée imposant la réalisation régulière de bilans hépatiques biologiques.

3.2.4 Les Antiagrégants plaquettaires (AAP):

Ils en existent plusieurs mais L'aspirine est le plus utilisé et le plus prescrit chez un sujet âgé.

3.2.4.1 Acide acétylsalicylique (Aspirine)

3.2.4.1.1 Médicaments existants :

De nombreuses spécialités pharmaceutiques contenant de l'aspirine sont commercialisées pour une prise par voie orale. Elles existent à différents dosages, et parfois en association avec d'autres principes actifs (caféine, vitamine C, paracétamol).

3.2.4.1.2 Mécanismes d'action :

L'aspirine agit en inhibant la synthèse des prostaglandines par son action sur les cyclooxygénases (COX 1 et COX 2).

L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclooxygénase de type 1 par acétylation. Cette action est à l'origine de l'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'Aspirine : propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A2 et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas ré-synthétiser la COX , l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.

3.2.4.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques :

Tableau 10 : Les caractères pharmacocinétiques de l'Aspirine

Absorption	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résorption totale et rapide (1h) par l'estomac et l'intestin grêle pour les formes simples, plus lente pour les formes retardées ou enrobées. ▪ Résorption très lente après administration par voie rectale.
Pic plasmatique	Pic plasmatique atteint environ en 20 à 30 minutes
Demi- vie	30 minutes environ pour l'acide acétylsalicylique. Demi-vie dose dépendante, allongée chez les sujets âgés.
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans tout l'organisme. ▪ Passe la barrière foetoplacentaire. ▪ Passe dans le lait: 0,5 % de la dose ingérée par la mère passe dans le lait. ▪ Fixation aux protéines plasmatiques:50 à 90% ,Le volume de distribution serait augmenté au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydrolyse rapide et totale en acide salicylique moins actif. ▪ Inactivation hépatique par transformation en acide salicylurique, en acide gentisique et en dérivé glucuroconjugué.
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voie rénale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous forme d'acide salicylique et de métabolites, en proportions variables selon le pH urinaire, l'état pathologique, la dose ingérée; ○ A pH 6, 10 %; à pH 8, 80 %, justifiant la diurèse alcaline dans les intoxications à l'aspirine. ▪ Voie biliaire :Selon le pH urinaire :À pH 6, 90%, à pH 8, 20 %.

3.2.4.1.4 Effets indésirables

Tableau 11 : Les effets indésirables de l'Aspirine, leur nature et leurs degrés de gravité.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	En savoir plus sur l'effet indésirable
Troubles digestifs : nausées, vomissement, douleurs épigastriques	Peu grave	Effet indésirable découlant du mécanisme d'action.
Ulcère gastrique	Potentiellement grave	Aspirine à forte dose en traitement prolongé.
Hémorragie digestive	Potentiellement grave	Si pathologie digestive préexistante, carence en vitamine C, ou avec consommation d'alcool.
Allongement du temps de saignement		
Hyperpnée	Peu grave	Augmentation de l'amplitude due à la stimulation des centres respiratoires par excès de CO ₂ .
Grossesse prolongée, travail de l'accouchement prolongé	Potentiellement grave	
Augmentation de l'uricurie		
Sténose de l'intestin grêle	grave	
Hémorragie œsophagienne	Très grave	Chez les cirrhotiques
Hémorragie cérébrale	Très grave	

Diminution du taux de prothrombine	Potentiellement grave	Pour la prise de fortes doses
Asthme	Potentiellement grave	
Vertiges, atteintes cochléaires, surdité	Potentiellement grave	Pour la prise de fortes doses
Réaction allergique (Rash cutané, eczéma, urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, choc anaphylactique)	Très grave	
Syndrome de Reye	Très grave	
Anémie ferriprive consécutive aux saignements occultes	Potentiellement grave	
Hyperthyroïdie	Potentiellement grave	Traitement prolongé
Hyperglycémie	Potentiellement grave	Pour la prise de fortes doses
Troubles neurologiques : céphalée, confusion mentale, diplopie, acouphène, syndrome vestibulaire	Potentiellement grave	Pour la prise de fortes doses
Toxicité hépatique : ictère, élévation de la bilirubine conjuguée, élévation des transaminases, hépatite cytolytique	Potentiellement grave	Après un traitement prolongé ou à forte dose

3.3 Les Hypolipémiants

Il existe 4 classes médicamenteuses :

- Les inhibiteurs de 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (l'HMG CoA) réductase ou Statines
- Les agonistes des récepteurs PPAR-alpha ou Fibrates
- Un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol : L'Ez timibe
- Une résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires : La Colestyramine

3.3.1.1 Médicaments existants :

(Annexes médicaments tableau F : Classes thérapeutiques ayant une indication comme Hypolipémiants.)

Il faut noter que Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (Statines) sont les plus utilisés et les plus prescrits chez un sujet âgé.

Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (statines) :

3.3.1.2 Mécanismes d'action

Ils inhibent la biosynthèse du cholestérol intracellulaire, en inhibant de manière compétitive l'HMG-CoA réductase, qui est une enzyme qui catalyse l'étape de restriction de la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate (précurseur du cholestérol). Son effet inhibiteur conduit à la consommation de cholestérol dans les cellules hépatiques libres et à la « régulation à la hausse » des récepteurs LDL dans le foie, ce qui amplifie le taux de clairance du LDL-cholestérol du plasma. Par conséquent, la diminution de la concentration plasmatique de LDL-cholestérol.

Ce mécanisme d'action est complété par une dégradation accrue d'apolipoprotéine B intracellulaire et une diminution de la sécrétion hépatique de VLDL due à des défauts d'assemblage.

3.3.1.3 Caractéristiques Pharmacocinétique :

Tableau 12 : Récapitulatif des données pharmacocinétiques concernant les statines commercialisées

Caractéristiques		Atorvastatine	Fluvastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Absorption	Prodrogue	Non	Non	non	Oui
	Fraction absorbée (%)	30	98	20	60-85
	Biodisponibilité (%)	12	10-35	75	<5
Distribution	Liaison aux protéines (%)	≥98	≥99	90	95
	Lipophilie	Lipophile	lipophile	Hydrophile	lipophile

Métabolisme		CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4
Élimination	Demi-vie (h)	11-30	0,5-2,3	20	2-3
	% urine	2	5	10	13
	% fèces	70	90	90	60

3.3.1.4 Effets indésirables :

- **Effets musculaires** : caractérisés par des troubles musculaires provoquant des myalgies, une fatigue musculaire ou des crampes. Rarement, une rhabdomyolyse sévère et une myoglobininurie se produisent, entraînant une insuffisance rénale.
- **Effets hépatiques** : On a observé que les transaminases étaient modérément élevées au début du traitement et sont généralement élevées de manière transitoire, mais la survenue d'hépatite symptomatique reste rare. Si les transaminases augmentent de plus de 3 fois la valeur normale, le traitement doit être arrêté.
- **Atteintes nerveuses périphériques**: Des cas isolés de polyneuropathie (sensorielle, sensorimotrice) et d'arthralgie ont été rapportés. En principe, les symptômes s'améliorent après l'arrêt du traitement.
- **Effets gastro-intestinaux** : Des effets rares, légers et transitoires tels que la constipation et les nausées.

3.4 Les médicaments utilisés en neuropsychiatrie :

3.4.1 En psychiatrie :

En se basant sur la classification de Jean Delay et Pierre Deniker (à Sainte Anne en 1957), on distingue :

- Les psycholeptiques : à action sédatrice sur l'activité mentale, composées en trois sous-groupes :
 - Les neuroleptiques
 - Les anxiolytiques
 - Les hypnotiques
 - Les psychoanaleptiques : à action stimulatrice sur l'activité mentale (comprenant les Antidépresseurs)
- Les psychodysleptiques : à action déviante sur l'activité mentale
- Les thymorégulateurs : à action régulatrice de l'humeur

3.4.1.1 Les neuroleptiques

3.4.1.1.1 Médicaments existants :

(**Annexes médicaments tableau G** : Les Antipsychotiques (Neuroleptiques) existants.

3.4.1.1.2 Mécanisme d'action

Les antipsychotiques ou les neuroleptiques sont utilisés notamment dans le traitement de certaines affections psychiatriques telles que la schizophrénie. Ils sont classés en deux catégories : ceux de première génération (typiques ou conventionnels) et ceux de deuxième génération (atypiques). Les antipsychotiques de première génération agissent sur le neurotransmetteur dopamine tandis que ceux de deuxième génération, agissent différemment sur la dopamine ainsi que sur le neurotransmetteur sérotonine.

L'équilibre sérotonine/dopamine n'étant pas le même dans les différentes voies cérébrales, le double effet des antipsychotiques atypiques permet des résultats différents dans ces différentes voies, en augmentent l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale, tout en réduisant l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique (contrairement aux antipsychotiques traditionnels qui réduisent cette activité dans toutes les voies).

Une grande partie d'entre eux (phénothiazine, clozapine, olanzapine) ont également des effets anticholinergiques (agissant sur les récepteurs muscariniques), contribuant à réduire, ou du moins à masquer, leurs effets secondaires extrapyramidaux (ou pseudo-maladie de Parkinson)

3.4.1.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 13 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes :

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Chlorpromazine	10-69	30 (métabolites 4 semaines)	95-98	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Halopéridol	60	24	90	Hépatique +++	Urinaire et biliaire

Sulpiride	25-35	7	40	Faible	Urinaire, filtration glomérulaire
Lozapine		8		Hépatique	Urinaire
Clozapine	55	16	94	CYP 1A2	Urinaire (50 %) et fécale
Olanzapine	60	30	93	CYP 1A2 et CYP 2D6	Urinaire (60 %)
Risperidone	70	3-20 polymorphismes	88	CYP 2D6	Urinaire (70 %)
Quétiapine		7 (quétiapine) 12 (norquétiapine)	83	CYP 3A4	Urines (70%)
Aripiprazole	87	75 - 146	> 99	CYP 3A4 et 2D6	Fécale (60%)

3.4.1.1.4 Effets indésirables

- Nerveux : somnolence, apathie, agitation, excitation et insomnie, convulsions, vertige, céphalée, confusion
- Digestifs : troubles gastro-intestinaux et prise de poids
- Symptômes anti-muscariniques : sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, tension oculaire
- Cardiovasculaires : hypotension, tachycardie, arythmies
- Endocriniens : galactorrhée, gynécomastie, impuissance
- Hématologiques : agranulocytose et la leucopénie
- Photosensitisation, sensibilisation et éruptions de contact, ictère

3.4.1.2 Anxiolytiques

3.4.1.2.1 Médicaments existants

Plusieurs familles pharmacologiques présentent une action anxiolytique : la famille des benzodiazépines (BDZ) est la plus importante (nombreuses molécules commercialisées) et la plus prescrite.

3.4.1.2.2 Mécanismes d'action des Benzodiazépines

Elles agissent sur des sites de liaison spécifiques aux BZD qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABAA.

Ce récepteur GABAA comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlores dont l'ouverture est contrôlée par le GABA et modulée par différentes substances dont les barbituriques et les benzodiazépines. En se fixant sur leur site, les benzodiazépines facilitent l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlores (hyperpolarisation).

3.4.1.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques se caractérisent par une vitesse de résorption rapide et une demi-vie intermédiaire ou longue, permettant de couvrir le nyctémère. La liaison protéique des benzodiazépines est forte (75-95%) et se fait principalement sur l'albumine. Elle n'entraîne toutefois pas de risque d'interaction majeure sur les sites de fixation du fait du volume de distribution élevée.

Elles sont métabolisées au niveau hépatique entraînant des métabolites actifs pour certaines molécules. Elles sont essentiellement excrétées par voie rénale.

Les benzodiazépines franchissent la barrière hématoplacentaire et passent également dans le lait. Ces propriétés pharmacocinétiques risquent d'être modifiées chez le sujet âgé (altération de la demi-vie d'élimination) et chez l'insuffisant rénal ou hépatique (diminution de la clairance métabolique et augmentation de la demi-vie des produits).

3.4.1.2.4 Effets indésirables

3.4.1.2.4.1 Tolérance et Dépendance aux benzodiazépines

La prise prolongée des benzodiazépines expose les patients à un risque de dépendance même lors de l'utilisation de doses thérapeutiques.

3.4.1.2.4.2 Des troubles du comportement :

Ce syndrome peut s'accompagner à des troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient.

3.4.2 En Neurologie

Il existe 4 classes de médicaments :

- Les médicaments de la maladie d'Alzheimer.
- Les Antimigraineux.
- Les Antiparkinsoniens.
- Les Antiépileptiques.

3.4.2.1 Médicaments de la maladie d'Alzheimer

3.4.2.1.1 Médicaments existants

Deux classes pharmacologiques sont actuellement disponibles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer :

- les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : Donépézil , Rivastigmine , Galantamine
- les antagonistes du récepteur glutamatergique N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) :

Mémantine

3.4.2.1.2 Mécanisme d'action

Compte tenu du rôle de la concentration réduite d'Acétylcholine dans le cerveau dans la physiopathologie des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer, l'un des objectifs de l'action est de restaurer une transmission cholinergique proche de la normale. Étant donné que l'Acétylcholine est dégradée par l'Acétylcholinestérase dans la fente synaptique, des inhibiteurs sélectifs inhibant cette enzyme, augmenteront la concentration synaptique d'Acétylcholine ce qui favorise donc ses effets sur les récepteurs muscariniques et nicotiniqes, tous deux impliqués dans la stimulation cognitive.

Le glutamate est impliqué de manière complexe dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Si physiologiquement le glutamate favorise le phénomène de potentialisation à long terme qui est le processus neurobiologique de l'apprentissage et de la mémorisation,

l'excès de glutamate observé dans la maladie vient quant à lui brouiller le phénomène de potentialisation à long terme des récepteurs NMDA. L'objectif des traitements ciblant le système glutamatergique est de réduire l'activation anormale de neurotransmission glutamatergique, sans interférer avec l'apprentissage, la mémorisation et la neuroplasticité.

3.4.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments de la maladie d'Alzheimer sont résumées dans le tableau 14 (ci-dessus). La biodisponibilité orale de ces produits est satisfaisante à très satisfaisante, elle est diminuée par la prise alimentaire pour la Rivastigmine et la Galanthamine.

Tableau 14 : Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments de la maladie d'Alzheimer

	Biodisponibilité	Liaisons aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisme	Élimination	T1/2 (h)
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase					
Donépézil	100	96	CYP2D6/3A 4	Mixte	5 0-80
Rivastigmine	35-40	40	non	Urinaire	1
Galanthamine	90	18	CYP2D6/3A 4	Mixte	8
Antagonistes des récepteurs NMDA					
Mémantine	100	45	non	Urinaire	7 0

3.4.2.1.4 Effets indésirables

De manière générale, il existe un risque lié au terrain, chez ces personnes âgées souvent polymédiquées.

Il existe un risque d'effets indésirables cardiovasculaires (bradycardie, syncope, bloc auriculo-ventriculaire, arythmie, infarctus du myocarde) et neuropsychiatriques (vertiges, confusion, délire). En cas de prise d'Anticholinestérasiques, le risque d'effets indésirables est accru.

Les troubles digestifs en particulier les nausées et vomissements, les troubles dyspeptiques et les diarrhées sont les effets indésirables les plus fréquents pour les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase.

Des troubles neuropsychiatriques (confusion, troubles de la vigilance, insomnie, vertiges, hallucinations, agressivité, agitation, cauchemars,...) peuvent survenir fréquemment et sont souvent favorisés par la pathologie sous-jacente.

Pour la mémantine, les effets indésirables les plus fréquents sont : somnolence, vertiges, céphalées, convulsions, hallucinations, hypertension artérielle, dyspnée, constipation, troubles hépatiques.

3.5 Les Anti-Inflammatoires

3.5.1 Les Anti Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS)

3.5.1.1 Médicaments existants

La famille des AINS comporte de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques, dont le point commun est d'être des acides faibles.

(**Annexes médicaments tableau H** : Les principales familles des anti-inflammatoires non stéroïdiens)

3.5.1.2 Mécanismes d'action

Par leur action inhibitrice de la Cyclooxygénase (COX), tous les AINS inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes.

Les Coxibs sont des inhibiteurs dits "sélectifs" de la COX2 aux doses usuelles. Ils ont été présentés comme une nouvelle classe d'AINS agissant préférentiellement sur la synthèse des prostaglandines lors des phénomènes inflammatoires, et donc sans effet indésirable gastrique. Or, ils n'ont pas montré d'avantage sur ce plan par rapport aux autres AINS et leur efficacité n'est pas supérieure à celle des AINS classiques. En revanche, ils peuvent exposer à des effets indésirables cardiovasculaires pouvant être graves (risque d'infarctus du myocarde).

Enfin, en inhibant préférentiellement la COX 2, les Coxibs ne diminuent pas la production de thromboxane. Ils n'ont donc pas d'effet antiagrégant plaquettaire.

3.5.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 15 : Les caractères pharmacocinétiques des AINS

Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
AINS	Résorption digestive rapide Bonne biodisponibilité (70 à 80%)	Bonne diffusion dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme (diffusion facilitée dans les tissus inflammatoires) Forte liaison aux protéines plasmatiques (60 à 99%)	Métabolisme hépatique intense (90%)	Élimination essentiellement urinaire sous forme de métabolites

3.5.1.4 Effets indésirables :

Tableau 16 : la nature de Effets indésirables des AINS leurs degré de gravité

Molécules	Nature de l'effet indésirable	gravité
Tous les AINS	Épigastralgies, Nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée,	modérée
	hémorragie digestive occulte, ulcère gastro-duodéal, perforation digestive	Potentiellement grave
	rétention hydrosodée, hyperkaliémie, IRA, oligurie, syndrome néphrotique, élévation	Potentiellement grave
	Prurit, éruptions cutanées, urticaire	Peu grave
	Crise d'asthme, œdème de Quincke voire choc anaphylactique,	Potentiellement grave
	Syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson	Potentiellement grave
	Vertiges, céphalées, troubles visuels bénins, somnolence, acouphènes, asthénie, insomnie	Peu grave
	Elévation des transaminases	Réversible
	Hépatites	Potentiellement

		grave
	Leucopénie, thrombopénie, agranulocytose	Potentiellement grave
	Cystite médicamenteuse	Potentiellement grave
	Complications infectieuses cutanées et des tissus mous (notamment en cas de varicelle), pleuropulmonaires, neurologiques et ORL	Graves
Célécoxib	Infarctus du myocarde	Potentiellement grave

3.5.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens (Corticoïdes)

3.5.2.1 Médicaments existants

(**Annexes médicaments tableau I** : les différents glucocorticoïdes administrés par voie orale ou parentérale)

3.5.2.2 Mécanismes d'action :

Tous les médicaments glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Cette action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes.

La fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur, provoquant la dissociation du complexe protéique, l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau pour se fixer directement sur l'ADN (translocation nucléaire).

Enfin, les glucocorticoïdes auraient aussi un effet non génomique, expliquant leurs effets rapides : des actions membranaires, actions post-transcriptionnelles sur les ARNm et les protéines.

3.5.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

3.5.2.3.1 Résorption

Le cortisol et les anti-inflammatoires stéroïdiens sont bien résorbés par voie digestive et leur vitesse de résorption varie selon la structure chimique.

3.5.2.3.2 Transport

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée à deux protéines de transport : l'albumine et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG).

3.5.2.3.3 Biotransformation

Le cortisol est presque complètement biotransformée, essentiellement dans le foie avec de nombreuses réactions de fonctionnalisation qui rendent le produit inactif;

3.5.2.3.4 Elimination

Les corticoïdes sont éliminés sous forme de dérivés inactifs dans les urines.

3.5.2.4 Effets indésirables

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont liés à leurs propriétés. Ils augmentent de façon dose-dépendante et temps-dépendant.

L'âge, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influencent la survenue des effets indésirables.

- diminution de la réponse aux infections, augmentation du risque infectieux
- retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées (atrophie épi/hypo ou dermique, vergetures, trouble de la pilosité, de la pigmentation, acné, folliculites, télangiectasie, érythrose...)
- hyperglycémie, révélation d'un diabète latent
- fonte musculaire, amyotrophie, rupture tendineuse
- obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing
- hyperlipidémie
- ostéoporose (traitement prolongé), retard de croissance chez l'enfant (habituellement réversible à l'arrêt du traitement)
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire (traitement prolongé)
- aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- rétention hydrosodée, hypertension artérielle, hypokaliémies
- effets stimulants (euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit)
- ulcère gastro-duodéal (stimulation de la sécrétion chlorhydrique gastrique., inhibition de la production de prostaglandines)

3.6 Les Antalgiques

3.6.1 Les antalgiques périphériques

3.6.1.1 Acétaminophène (Paracétamol)

3.6.1.1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir. Il implique des actions centrales et périphériques.

3.6.1.1.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 17 : Les caractères pharmacocinétiques du paracétamol

Absorption	<ul style="list-style-type: none"> • Rapide et presque totale au niveau de l'intestin grêle • Biodisponibilité absolue VO : 80 % • Biodisponibilité absolue voie rectale : 60-70 %
Pic plasmatique	15 minutes à 2 heures selon les formulations
Demi- vie	Comprise entre 1,5 heure et 3 heures et Peu de variabilité interindividuelle; Peu modifiée par l'insuffisance rénale chronique Significativement allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère (notamment consécutive à une intoxication massive par le paracétamol)
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> • Liaison faible aux protéines plasmatiques (< à 20 %) • Bonne diffusion • Franchit la barrière placentaire et passe faiblement dans le lait

Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatique important en dérivés glucuro ou sulfoconjugués. • Une faible fraction est transformée en un métabolite très réactif, le N-acétyl-p-benzoquinonéimine, qui réagit rapidement avec le glutathion dont il diminue les concentrations. En cas de surdosage massif cette réaction devient importante et induit une déplétion en glutathion à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centrolobulaire hépatique. • La toxicité hépatique impliquerait également une production de peroxy-nitrites à l'origine d'un stress nitrosant.
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> • Par voie rénale 90 % sous forme de métabolites glucuro ou sulfoconjugués. • Moins de 5 % sous forme inchangée.

3.6.1.1.3 Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol est habituellement très bien toléré.

Tableau 18 : Les principaux effets indésirables de La paracétamol .

Nature de l'effet indésirable	Gravité	En savoir plus sur l'effet indésirable
Éruptions cutanées, rash cutané, éruption urticarienne	Potentiellement très grave	Origine allergique probable.
Thrombopénie	Potentiellement très grave	
Asthme	Potentiellement grave	
Hépatite cytolytique à dose thérapeutique	Très grave	Facteur de risque : sujets ayant une consommation chronique excessive d'alcool. Cette notion est très controversée (surdosage non reconnu).

Insuffisance rénale chronique	très grave	
Choc anaphylactique	très grave	
Purpura vasculaire	très grave	
Syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson	très grave	
Ulcération rectale	Potentiellement grave	Usage du paracétamol par voie rectale, souvent en association avec d'autres médicaments, notamment le dextropropoxyphène.
Agranulocytose	Très grave	
Pancréatite aiguë	Très grave	Plusieurs cas ont été rapportés, généralement en association avec d'autres médicaments, notamment la codéine.
Hépatite chronique active,	Très grave	
Rhabdomyolyse	Très grave	

3.6.2 Les antalgiques opiacés Faibles

3.6.2.1 Médicaments existants

Tableau 19 : Les antalgiques opiacés Faibles existants

Substances	action μ	action κ
Codéine	Agoniste partiel	Agoniste partiel
Tramadol	Agoniste	Non
Buprénorphine	Agoniste partiel	Antagoniste
Nalbuphine	Antagoniste	Agoniste

3.6.2.2 Mécanisme d'action

Les opiacés faibles regroupent les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes des récepteurs morphiniques mu (μ), delta (δ) et kappa (κ)

Les opiacés faibles agissent sur ces mêmes récepteurs et leurs mécanismes d'action sont donc semblables à ceux de l'agoniste pure, la morphine. Ils ont cependant une activité moins puissante.

Les agonistes purs n'ont qu'un effet partiel sur les récepteurs morphiniques. A noter que le Tramadol possède une activité agoniste sur les récepteurs μ et un effet inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les agonistes-antagonistes peuvent se lier à un sous-type de récepteur et antagoniser la fixation à un autre sous-type.

3.6.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

- **Tableau 20** : Les caractères pharmacocinétiques des opiacés faibles

Molécules	Résorption (voie orale)	Fixation protéique	Demi- vie	Métabolisme Hépatique	Voie d'élimination
Codéine	Bonne	25 %	3 h	Glucuroconjugaison Déméthylation	80% rénale
Tramadol	Bonne	20 %	5-7 h	Déméthylation	95% rénale
Buprénorphine			2-5 h	N-désalkylation glucuroconjugaison	20% rénale

3.6.2.4 Effets indésirables

Les opiacés forts et faibles empruntant les mêmes voies d'action, leurs effets indésirables sont communs même s'ils sont moins intenses avec les opiacés faibles.

On retrouve principalement :

- Dépression respiratoire
- Constipation
- Nausées et vomissements
- Troubles de la vigilance
- Tolérance et dépendance

3.7 Les Antidiabétiques

3.7.1 L'insuline :

La rapidité d'action d'insuline peut être modulée, par l'ajout d'excipients. On peut distinguer ces différents types :

- Ultrarapide : contient des analogues de l'insuline humaine (Lispro, Aspart et Glulisine)
- Rapide : contient de l'insuline solubilisée
- Intermédiaire : contient de la protamine (NPH) et du Zinc
- Lente : contient du zinc amorphe et cristallin
- Ultra-lente : contient du zinc cristallin seul (Glargine, Détémir et Degludec)
- Mixte : contient une insuline rapide et une insuline à cinétique intermédiaire. Le chiffre indiqué dans le nom de la spécialité signifie le pourcentage d'insuline rapide contenu dans le mélange.

3.7.1.1 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 21 : Les caractères pharmacocinétiques des différents types d'insulines

	DCI ou Appellation habituelle	Délai d'action	Pic d'activité	Durée d'action
Rapide	Insuline ordinaire	30 min	1 à 2 h	4 à 6 h
Rapide optimisée	Lispro	environ 15 min	30 min à 90 min	3 à 4 h
	Aspart	environ 15 min	30 min à 90 min	3 à 4 h
Intermédiaire	NPH	1 à 2 h	3 à 6 h	10 à 16 h
	Zinc	2 à 3 h	4 à 6 h	16 à 24 h
Lente	Zinc-Protamine	2 à 5 h	4 à 6 h	24 à 28 h (variable ++)
Lente optimisée	Glargine	2 à 5 h		24 à 36 h

3.7.1.2 Effets indésirables :

Tableau 22 : Effets indésirables courants d'Insuline

Effets secondaires courants, sans mise en jeu du pronostic vital	
Effets	Symptômes
hypoglycémie entre 0,5 et 0,8 g/l	sueurs, sensation de malaise, vision trouble, fringale, tremblements, palpitations
Lipodystrophie	épaississement localisé du tissu adipeux sous-cutané
Hypokaliémie	modifications ECG, troubles du rythme
Prise de poids (liée à la correction de l'insulinopénie ou à des troubles du comportement alimentaire associés au diabète)	

Tableau 23 : Effets indésirables rares d'Insuline

Effets secondaires rares, mettant en jeu le pronostic vital	
Effets	Symptômes
hypoglycémie sévère (inférieur à 0,5 g/l)	troubles de la vigilance, troubles du comportement, coma
tumorigenèse	-
Hypokaliémie	modifications ECG, troubles du rythme
Réaction allergique locale ou générale exceptionnelle, liée à l'un des composants des préparations commerciales	-

3.7.2 Les Hypoglycémiants oraux (Antidiabétiques oraux (ADO))

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 (DT2) fait appel à des médicaments hypoglycémiants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADO)

(Annexes médicaments tableau J : Comparaison des différents antidiabétiques oraux)

3.7.2.1 Biguanides

3.7.2.1.1 Médicaments existant

Les biguanides représentent une des principales classes des antidiabétiques oraux. La seule molécule de cette classe médicamenteuse actuellement disponible est la Metformine.

3.7.2.1.2 Mécanismes d'action :

Le mode d'action précis de la Metformine reste assez mal connu mais on sait qu'il agit sur deux niveaux ; en réduisant , d'une part l'insulinorésistance et d'une autre part, en diminuant la production hépatique du glucose. En présence d'Insuline, la Metformine diminue la néoglucogenèse et la glycogénolyse au niveau hépatique.

3.7.2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 24 : Les caractères pharmacocinétiques de chef de fil du Biguanides (Metformine) :

Molécule	Voie d'absorption	biodisponibilité	Métabolisme	Elimination
Metformine	voie orale	50 %.	Non métabolisé	Rénal : clairance directement proportionnel au débit de filtration glomérulaire

3.7.2.1.4 Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, anorexie, nausées, vomissements...). Ils sont doses-dépendants et peuvent être prévenus par l'augmentation progressive des doses.
- Dysgueusie
- Malabsorption de la vitamine B12 (après un traitement de plusieurs années)
- Acidose lactique : rare mais potentiellement fatale. Le risque de survenue d'acidose lactique peut être minimisé en respectant les contre-indications et les précautions d'emploi.

3.7.2.2 Les Sulfamides Hypoglycémiants

3.7.2.2.1 Médicaments existant

(**Annexes médicaments tableau K** : Les principaux Sulfamides hypoglycémiants)

3.7.2.2.2 Mécanismes d'action

Les Sulfamides hypoglycémiants, ou sulfonylurées, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose. Ils se lient à un récepteur situé sur la membrane plasmique, SUR1 (sulfonylurea receptor), et inhibent l'efflux de potassium de la cellule β par fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (Kir 6.2). L'élévation de la concentration de potassium intracellulaire qui en résulte crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx de calcium provoqué par cette ouverture conduit à l'exocytose de vésicules d'insuline vers la membrane plasmique.

Il faut bien noter que le mécanisme d'action des divers sulfamides est identique. C'est pourquoi, en cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale, il n'y a aucun bénéfice à prescrire une autre molécule de la même classe.

3.7.2.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau 25 : Pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiants :

Biodisponibilité	Bonne (> 90%)
Liaison aux protéines plasmatiques	De 50 à 99% (albumine)
Métabolisme	Hépatique (important) par le biais des cytochromes P450
Élimination	Urinaire
Demi-vie	Variable (de 2 à 45 heures)
Durée d'action	Variable (de 12 à 70 heures)

3.7.2.2.4 Effets indésirables

- Risque d'hypoglycémie en particulier chez la personne âgée ou dans les situations de jeûne, d'exercice physique important, d'interaction médicamenteuse ou d'association à un autre hypoglycémiant (D'où la Nécessité d'éducation des patients)
- Prise de poids de 2 à 5 kg en moyenne
- Troubles digestifs
- Toxicité hépatique, cytopénies, manifestations cutanées allergiques.

3.7.2.3 Les Glinides

3.7.2.3.1 Mécanisme d'action

Le répaglinide est le représentant principal de cette classe. Il s'administre par voie orale, il est indiqué dans le diabète de type 2 en deuxième intention après échec des biguanides en monothérapie, toujours sous forme de bithérapie (Metformine + Glinides) notamment en cas de prise alimentaire irrégulière.

3.7.2.3.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Le répaglinide est éliminé à plus de 90% par métabolisme hépatique (CYP2C8) et sécrétion biliaire. A ce titre des interactions médicamenteuses ont été décrites avec le Trimétroprime et le Gemfibrozil, tous deux étant des inhibiteurs du CYP2C8.

Il peut être prescrit en cas d'insuffisance rénale sévère tout en indiquant les doses les plus faibles et en renforçant la surveillance glycémique (risque d'hypoglycémie).

3.7.2.3.3 Effets indésirables

- Hypoglycémie : risque majorée chez le sujet âgé, mais globalement moindre qu'avec les sulfamides hypoglycémiantes
- Troubles digestifs

3.7.2.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases

3.7.2.4.1 Médicaments existants :

Seuls deux médicaments sont commercialisés l'Acarbose et Miglitol

3.7.2.4.2 Mécanismes d'action :

L'Acarbose et le miglitol inhibent de façon compétitive l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables. Ces médicaments retardent donc l'absorption des glucides et aboutit à une réduction des glycémies postprandiales. Du fait de leur mécanisme d'action, l'administration est recommandée au début des repas.

3.7.2.4.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

L'Acarbose est métabolisé au niveau intestinal et seul 1% de la dose est absorbée, tandis que le Miglitol est absorbé à plus de 90% et éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

3.7.2.4.4 Effets indésirables

- Troubles digestifs de type : flatulences, diarrhées et douleurs abdominales, provoquées par la stagnation et la fermentation des glucides non digérés. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et du régime alimentaire, et surviennent essentiellement en début de traitement. Il est donc conseillé d'instaurer un tel traitement de manière progressive (doses croissantes).
- Pas de risque d'hypoglycémie en l'absence de médicament favorisant la sécrétion insulinaire (sulfamides hypoglycémisants/glinides).

3.8 Anti-Infectieux

3.8.1 Les antibiotiques (ATB)

3.8.1.1 Médicaments existants :

(Annexes médicaments tableau L : Présentation pharmacologique des différentes classes d'antibiotiques par structure chimique commune)

Les Classes les plus prescrites chez les patients âgés sont Les bêta-lactamines et les macrolides.

3.8.1.2 Mécanismes d'action :

3.8.1.2.1 Mécanisme d'action des Bêta-lactamines :

Les bêta lactamines, en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. Les transpeptidases et carboxypeptidases bactériennes intervenant dans la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, vont reconnaître le cycle bêta-lactame qui va entrer en compétition avec leur substrat naturel, le dipeptide d'Alanine. Les PLP sont insérées à la face externe de la membrane cytoplasmique.

3.8.1.2.2 Mécanisme d'action des Macrolides

Chez les bactéries, les Macrolides se fixent sur les ribosomes pour perturber la synthèse protéique. Les résistances sont transmises par des plasmides qui codent essentiellement des enzymes dénaturant les sites de fixations sur les ribosomes.

3.8.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

3.8.1.3.1 Pharmacocinétique des bêta-lactamines

3.8.1.3.1.1 Biodisponibilité orale

L'absorption digestive des bêta lactamines étant généralement faible, un grand nombre de molécules sont administrables uniquement par voie parentérale..

3.8.1.3.1.2 Diffusion

Les bêta lactamines ont une bonne diffusion tissulaire, à l'exception de l'œil, de la prostate et du liquide céphalorachidien(LCR). La diffusion dans le LCR est satisfaisante avec les C3G injectables à forte posologie et est améliorée en cas d'inflammation méningée.

3.8.1.3.1.3 Elimination

La courte demi-vie d'élimination des bêta lactamines (excepté la Ceftriaxone) impose 2 à 6 administrations par jour selon les molécules, la voie d'administration et les indications thérapeutiques. La voie rénale est la principale voie d'élimination de la plupart des bêta lactamines, généralement sous forme peu ou pas métabolisée, la plupart des posologies sont à adapter à la fonction rénale.

3.8.1.3.2 Pharmacocinétique des Macrolides

La biodisponibilité des macrolides varie de 30 à 80% selon les produits et les sujets, en raison d'une résorption incomplète et d'un métabolisme hépatique. Leur liaison aux protéines est cliniquement peu significative (sauf la Roxithromycine : 96%). Leur caractère lipophile leur accorde une très bonne diffusion dans les tissus comme le poumon, le foie, la bile, les reins, ou les amygdales, mais ils ne passent pas dans le LCR. Leur concentration intracellulaire est particulièrement élevée dans les macrophages et les polynucléaires. Ils sont métabolisés par la voie des cytochromes P450 (CYP 3A4) et éliminés par la bile. Leur demi-vie d'élimination est très variable : 2 à 3h pour l'Érythromycine, la Josamycine et la Clarithromycine, 8 à 10h pour la Roxithromycine et la Spiramycine, et plus de 2 jours pour la Dirithromycine et l'Azithromycine (séquestration tissulaire).

3.8.1.4 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables imputables aux antibiotiques sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

Tableau 26 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à la consommation des ATB:

Classes	Nature de l'effet indésirable	Gravité	En savoir plus sur l'effet indésirable
Pénicillines	<ul style="list-style-type: none"> - Choc anaphylactique - Maladie sérique - Éruption cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> - Modérée à sévère - Modérée - Modérée 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque > si voies IV, IM - Réversibilité sans séquelles - Risque > si MNI associée
Céphalosporines	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestations d'hypersensibilité - Néphrotoxicité - Colite pseudomembraneuse - Convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> - Modérée à sévère - Modérée à sévère - Modérée à sévère - Modérée à sévère 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions croisées chez 5 à 10% des patients sous β-lactamines - Réversibilité sans séquelles - Sélection de C. difficile - Liées aux fortes doses
Macrolides	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du tractus digestif - Troubles hépatobiliaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible à modérée - Modérée à sévère 	<ul style="list-style-type: none"> - Réversibilité sans séquelles - Risque > avec l'érythromycine

3.9 Traitements hormonaux

3.9.1 Hormones thyroïdiennes de synthèse

3.9.1.1 Médicaments existants

(**Annexes médicaments tableau M** : Principales hormones thyroïdiennes de synthèse disponibles).

3.9.1.2 Mécanismes d'action

Les hormones thyroïdiennes de synthèses agissent comme les hormones naturelles, via des récepteurs nucléaires.

La Lévothyroxine (T4) est la plus utilisée en traitement substitutif. Tout comme l'hormone naturelle, elle sera transformée en tri-iodothyronine T3 (forme active) par les désiodases. La Liothyronine (T3) peut être utilisée si un effet rapide ou transitoire est nécessaire.

3.9.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

La T3 et la T4 franchissent peu la barrière placentaire.

Tableau 27 : Les caractères pharmacocinétiques des hormones T3 et T4

	T3	T4
Biodisponibilité (voie orale)	90-95%	30-90%
Pic T3	2-4 h	2-4 jours
Pic T4	-	2-6 h
Demi-vie	24h	6-7 jours

3.9.1.4 Effets indésirables

- Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...)
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- Possibilité d'hypercalciurie chez l'enfant
- Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active (les symptômes les plus fréquents : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème).

Bibliographie Médicaments : (114.115.116)

Chapitre III : Pharmacovigilance

1 Généralité

1.1 Définition de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments commercialisés. Elle englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur le médicament, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise (117).

1.2 But de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est au cœur de la santé publique. Elle permet :(118)

- D'améliorer la pratique clinique ;
- De promouvoir l'usage rationnel des médicaments ;
- De proposer des mesures permettant de diminuer les risques et la gravité des effets indésirables liés à l'utilisation de l'ensemble des produits (médicaments, vaccins) ;
- D'évaluer en permanence le rapport bénéfices/risques des médicaments ;
- De garantir la sécurité des patients ;
- De participer à la recherche et à la formation

Ainsi, la pharmacovigilance est une responsabilité partagée entre tous les acteurs du système de santé dans une ambiance de confiance, de confidentialité, de concertation et de synergie.

1.3 Missions de la pharmacovigilance :

Les missions de la pharmacovigilance sont les suivantes: (118)

- Identification du risque : déclarations et alertes, établissement d'un lien de causalité ;
- Gestion des notifications : donné des recommandations d'utilisation, retrait de lots ou de tout le produit ;
- Prévention du risque ;
- Evaluation en permanence du rapport bénéfices/risques des médicaments ;
- Amélioration de l'information sur le risque et sa prévention ;
- Assurer le bon usage des médicaments;
- Garantir la sécurité des patients ;

1.4 Intérêt de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance présente un double intérêt : (118)

1.4.1 Pour le patient :

- Une meilleure sécurité dans l'utilisation des médicaments.
- Une prise en charge plus adaptée en cas de survenue d'effets indésirables.

1.4.2 Pour la communauté:

- Une diminution de la morbidité et de la mortalité liées à la survenue des effets indésirables des médicaments.
- Les expériences passées amènent la pharmacovigilance à mieux protéger les patients.

2 La Pharmacovigilance en Algérie (118.119)

2.1 Création et missions du Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM) :

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM) a été créé par décret exécutif n° 98-192 du 08 Safar 1419 correspondant au 03 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un CNPM.

Le CNPM est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé. Le siège du centre est fixé à Alger. Adresse : Sis, Nouvel Institut Pasteur, Dely-Ibrahim. Alger.

2.1.1 Les missions de centre :

- La surveillance des réactions indésirables dues à l'usage des médicaments mis sur le marché et des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux.
- La réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des dispositifs médicaux lors d'administrations et usages divers pour accomplir des actes prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Le centre est chargé notamment de :

- Recueillir, exploiter et évaluer les informations relatives aux effets indésirables.
- Organiser des enquêtes en matière de pharmacovigilance et de matériovigilance.
- Animer et coordonner les actions des différents correspondants et collaborateurs intervenant dans le cadre d'un réseau national de pharmacovigilance et de matériovigilance.
 - Signaler, sans délai, au ministre chargé de la santé, tout incident ou information validée se rapportant aux effets indésirables.
 - Proposer des actions correctives et suivre leurs réalisations.
 - Effectuer toute étude ou travaux de recherche concernant la sécurité d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux.
 - Participer à l'amélioration des connaissances des praticiens médicaux en vue d'une utilisation rationnelle des médicaments, vaccins, dispositifs médicaux, etc. et d'une amélioration de l'efficacité des actes prophylactiques et thérapeutiques.
 - Assurer la diffusion et les échanges d'information à l'échelle nationale et internationale.
 - Assurer des prestations d'expertise et d'étude avec tout organisme.

2.2 Organisation et fonctionnement du CNPM :

- Le centre est administré par un conseil d'orientation dirigé par une directrice générale et doté d'un conseil scientifique.
- L'organisation interne du centre est fixée par arrêté interministériel du ministre chargé des finances, du ministre chargé de la santé et de l'autorité chargée de la fonction publique.

2.2.1 Types d'effets indésirables à déclarer :

Il faut déclarer tout effet indésirable suspecté être lié à :

- La prise d'un médicament ;
- L'utilisation de vaccins ;
- L'utilisation d'un dispositif médical (pansement, seringue, DIU, produit de comblement des rides, prothèse...) ou constatation d'un produit suspect: coloration inhabituelle, ou similitude entre des produits (source d'erreur),
- L'utilisation de réactifs,
- L'utilisation de plantes médicinales ;
- L'utilisation de produits cosmétiques,
- L'utilisation de compléments alimentaires.

2.2.2 Personnes ou organismes habilités à déclarer :

- Les médecins prescripteurs.
- Les pharmaciens hospitaliers.
- Les Professeurs chef de service.
- Le personnel de la santé (infirmiers, sages-femmes, etc.).
- Les collaborateurs techniques régionaux.
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux.
- Le Ministère de la santé.
- L'Institut Pasteur d'Algérie.
- Le Centre National de Toxicologie.
- L'industrie pharmaceutique
- Le patient.

2.2.3 Outils de déclaration :

Le CNPM a mis en place des fiches de déclarations disponibles sous format papier et sur le site Web :

Pour les utilisateurs locaux des produits :

- **Fiches de déclaration Pharmacovigilance (Fiche jaune/Dossier malade).**
- **Fiche de déclaration Matéiovigilance (Fiche bleue).**
- **Fiche de déclaration Vaccinovigilance (Fiche blanche).**
- **Fiche de déclaration Réactovigilance (Fiche parme).**
- **Fiche de déclaration Phytovigilance (Fiche verte).**
- **Fiche de déclaration Cosmétovigilance (Fiche rose).**
- **Fiche de déclaration Compléments alimentaires (Fiche orange).**
- **Le site web : www.cnpm.org.dz**

Pour les firmes pharmaceutiques :

Une déclaration des observations individuelles d'effets indésirables (ICSR*Individual Case Study Report) sous format CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).

2.3 Organisation générale de la pharmacovigilance et de la Matéριοvigilance en Algérie:

2.3.1 Partenaires :

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance (CNPM) travaille en collaboration avec différents partenaires situés :

2.3.1.1 Au niveau local :

- Les professionnels de la santé.
- Le Laboratoire National de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH).
- L'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA).
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- L'Industrie Pharmaceutique.

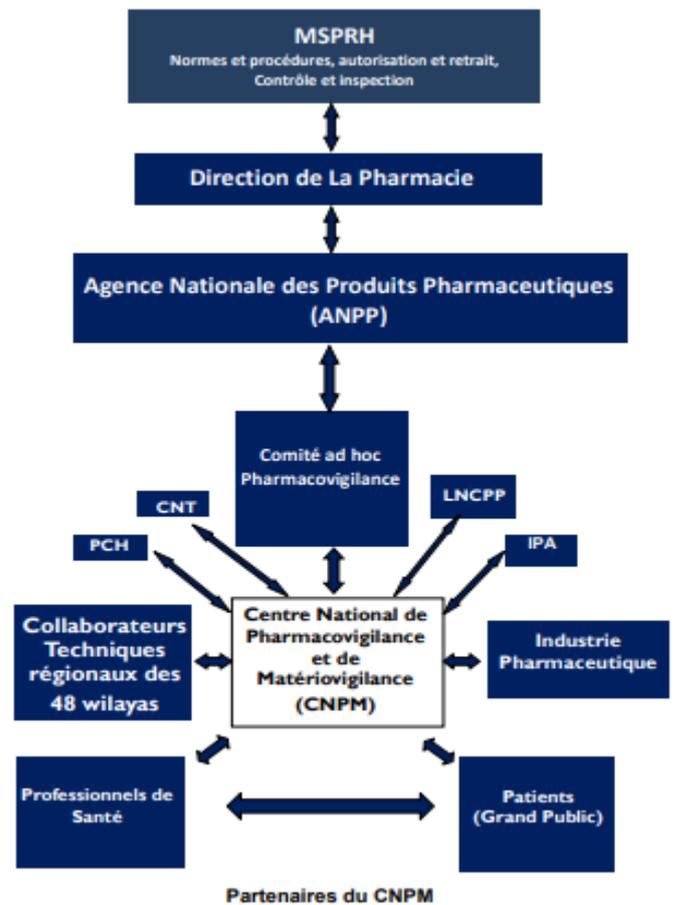


Figure 1 : Partenaire du CNPM au niveau national

2.3.1.2 Au niveau du territoire National :

- Les Collaborateurs Techniques Régionaux (CTR) des 48 wilayas du pays (formés par le CNPM).
- Les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, chirurgien dentistes, sages-femmes..

2.3.2 Gestion des notifications :

La gestion des notifications se fait comme suit :

2.3.2.1 Notification :

La déclaration est donnée par un notificateur concernant un problème posé par un médicament, un vaccin, etc.

2.3.2.2 Organisation d'une pré-enquête avec la participation :

- D'enquêteurs du CNPM au niveau hospitalier, publique ou privé.
- De collaborateurs techniques régionaux (CTR).
- De praticiens extra hospitaliers publics ou privés (EPSP, cliniques etc.).

Cette étape permet d'évaluer l'existence d'un lien de causalité et voir le risque d'une potentielle reproductibilité de l'effet indésirable.

Si le cas est grave et /ou fréquent, une réunion avec un comité ad hoc est réalisée.

2.3.3 Composition du comité ad hoc:

Le comité ad hoc est représenté par :

- Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM)
- La Direction de la Pharmacie.
- Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique (LNCPP).
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), lorsqu'il s'agit d'un vaccin.
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- Des praticiens ayant déclarés ou pas.
- Des personnes ressources.

Si le lien de causalité est confirmé, une réunion avec le fabricant ou le représentant de la firme est organisée (stade d'enquête).

2.4 Organisation d'une enquête :

Réunion avec le laboratoire pharmaceutique (fabricant du produit) pour :

- Demander un complément d'information concernant le produit concerné pour le dépôt d'un dossier technique.
- Procéder à des essais cliniques supplémentaires si nécessaires pour le médicament (études observationnelles ou de suivis).

Un rapport est élaboré avec les données de la réunion du comité ad hoc et ceux du laboratoire fabricant. Il sera adressé à la direction de la pharmacie (MSPRH) et à l'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).

2.5 Rôle des différents partenaires du système de pharmacovigilance :

2.5.1 Les professionnels de la santé :

Les professionnels de santé sont dans l'obligation de signaler dans les plus brefs délais tout effet indésirable attendu ou inattendu grave et sans délais Effets indésirables non graves susceptibles d'être dû à un médicament ou un vaccin. Le signalement s'adresse au CNPM par des fiches de déclaration de pharmacovigilance, de Vaccinovigilance, etc. transmises par fax, courrier postal ou électronique.

2.5.2 Le CNPM:

Le CNPM est chargé :

- Du recueil des effets indésirables survenus suite à l'utilisation de médicaments, vaccins.
- De l'enregistrement, de l'évaluation et de l'exploitation des données : le CNPM évalue chaque observation et établit un lien de causalité entre l'effet observé et la prise du médicament, de vaccins etc.. Pour une observation donnée, le centre établit l'imputabilité du médicament (**Annexe 6**).
- Une fois analysées, validées et imputées, les observations d'effets indésirables médicamenteux et post vaccinaux, sont enregistrées dans une base de données du CNPM.
- Des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments, des vaccins : le CNPM est chargé des enquêtes et études sur la iatrogénie médicamenteuse.

- De l'information : le CNPM est aussi un centre de renseignement et d'information sur les effets des médicaments, des vaccins, etc.

2.5.3 Le rôle du comité ad hoc :

Le comité ad hoc a pour rôle de se réunir suite à la survenue d'un effet indésirable grave ou mortels ou alors trop fréquents afin d'évaluer les données des différents partenaires puis de transmettre un rapport au ministère de la santé pour :

- Enclencher une pharmacovigilance intensive ;
- Mettre des recommandations d'utilisation ;
- Retirer un lot ;
- Retirer tous les lots du médicament incriminé.

2.5.4 Les firmes pharmaceutiques :

Toute entreprise exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement, et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments.

Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de pharmacovigilance doit mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance sur le territoire national et veiller au respect des obligations de pharmacovigilance, notamment de déclaration auprès du CNPM :

- Des effets indésirables des médicaments et des vaccins etc.
- Soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance sous format "PSURs (Periodic Safety Update report) ou PBRER* (Periodic Benefit Risk Evaluation Report)" contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan National et International par le laboratoire pendant la période considérée sous format CD.
- Soumission d'un plan de gestion des risques (PGR).
- Tenir informer le CNPM des décisions prises dans les différents pays concernant les produits qu'il commercialise notamment : toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes du pays pour des raisons de sécurité ou de problème d'efficacité.

Partie pratique

Chapitre I : Matériel et Méthode

1 Objectif de la recherche :

1.1 Objectif principal

L'objectif de notre travail consiste à évaluer la prévalence (nombre de patients ayant au moins un effet iatrogène) de la iatrogénie médicamenteuse chez des personnes âgées.

1.2 Objectif secondaire

Ce travail permettra également d'étudier les facteurs associés à la fréquence des effets indésirables.

2 Protocole de l'étude :

2.1.1 Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique réalisée entre **15/03/2021** au **15/05/2021**.

2.1.2 Population étudiée :

2.1.2.1 Critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients dont l'âge est supérieur à 65 ans, mono ou poly médicamenteux qui ont pu être interrogés au niveau des consultations hospitalières.

2.1.2.2 Critère de non inclusion

Une cause de consultation sans rapport avec une thérapeutique (par ex: accident).

2.1.2.3 Taille de l'échantillon :

Une population de 151 patients âgés, comprenant 77 femmes (soit 51%) et 74 hommes (soit 49%). Ces 151 patients ont été pris au hasard, selon les critères d'inclusions.

2.1.3 Procédure appliquée :

Le recueil des données s'est déroulé dans plusieurs établissements après la réalisation d'une fiche qu'on a nommée : "Fiche de Suivi Médicale » (**Annexe 07** : Fiche de suivi médical) .

Les données recueillies ont ensuite été remises au médecin consultant pour vérifier l'adéquation du traitement médicamenteux afin de déterminer la présence de Iatrogénie.

Les données ont été recueillies d'une façon anonyme après consentement du patient ou de ses proches.

La structure de la fiche a été créée suivant la compréhension de la population sélectionnée et complétant les informations requises dans la consultation par le médecin.

Pour les patients inclus, les informations suivantes étaient récupérées :

- L'âge.
- Le Sexe.
- La taille et le poids.
- Le score de fragilité (En se basant, dans cette étude, sur la classification de Fried.)
- Les antécédents médicaux du patient et/ou les facteurs ayant favorisé l'apparition de l'effet.
- La ou les DCI impliquée(s)
- Des anomalies/résultats du bilan biologique récemment fait:
- Qui ont été classés en fonction du système/organe concerné :
 - Troubles cliniques.
 - Trouble hémodynamique.
 - Trouble biologique.
 - Effets indésirables observés.

Ces effets ont également été classés en :

- **Effet Indésirable Médicamenteux confirmé**, lorsque le médicament était impliqué dans la survenue de l'effet indésirable de manière certaine

- **Suspicion**, lorsque les données étaient insuffisantes pour conclure à un effet indésirable avéré ou une potentialisation, mais que le rôle du traitement à domicile du patient était suspecté.
- **Absence de iatrogénie**, lorsque le patient ne montre pas de signes d'effets indésirables.
- **Données manquantes**, dans le cas où pas assez d'informations ont été recueillies pour confirmer ou infirmer la iatrogénie.

Le processus de collecte des données a été supervisé et toutes les fiches remplies étaient examinées et vérifiées pour s'assurer qu'elles étaient complètes. Après vérification de l'exhaustivité des données, celles-ci ont été éditées et analysées.

3 Paramètres étudiés

Le paramètre principale cible dans l'étude a été La Iatrogénie médicamenteuse (la manifestation clinique indésirable chez le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments) et donc la confirmation de présence d'au moins un effet secondaire suite à une prise d'au moins un médicament et la confirmation de sa pathognomonie.

L'étude permet donc de recueillir et de détecter la présence d'un symptôme, qui ne se relie pas à la pathologie, et enquêter son rôle comme effet secondaire suite à la prise du médicament concerné.

4 Critères de jugement

- La classification de Fried a été utilisée pour déterminer la fragilité du patient en premier lieu
- La confirmation d'un effet a été faite après une concertation avec le médecin consultant, une question explicite au patient " Est ce que la prise de ce médicament vous a causé un effet secondaire, lequel?" avec une enquête dans son dossier médical. La présence de symptômes pathognomoniques d'effet indésirable du médicament confirme la présence de la iatrogénie

5 Traitement Statistique :

5.1 Type d'analyse :

Nous avons constitué un fichier de recueil des variables pour procéder à l'analyse descriptive (aussi appelée analyse exploratoire des données ou AED) avec le logiciel SPSS®, version 26/2019. L'analyse des résultats étudiée en fonction des caractéristiques épidémiologiques a été faite avec ce logiciel.

5.2 Technique de statistique :

Les données collectées ont été saisies et analysées à l'aide des logiciels IBM SPSS statistics pour Windows version 26 (IBM Corp. Released 2019, Armonk, NY : IBM Corp) et Microsoft Office Excel 2016. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser les Iatrogénie. Les résultats de l'étude ont été organisés sous forme de fréquences et de pourcentages et plusieurs graphs et ont été évalués l'aide de tests statistiques.

Les statistiques descriptives nous ont permis de présenter et décrire les données et les résumer d'une façon fiable d'une vue générale.

6 Moyens :

6.1 Lieu d'étude :

Le recueil des données s'est déroulé dans plusieurs établissements de santé durant la consultation :

- **EPH TOT** (Etablissement public hospitalier spécialisé en transplantation d'organes et tissus) :
 - Service néphrologie
 - Service réanimation
 - Service de chirurgie vasculaire
- **CHU Blida** :
 - Service cardiologie
- **Etablissement public de santé de proximité de Larbaa** (EPSP Larbaa):
 - Médecine interne
 - Psychiatrie
 - Médecine Générale

- Pharmacie d'officine

6.2 Personnels disponibles :

- Un médecin généraliste.
- Les médecins spécialistes en : anesthésie et réanimation ; urologie ; néphrologie et psychiatrie.
- Un professeur spécialisé en Vascularisation.
- Les pharmaciens cliniciens.
- Les pharmaciens spécialistes en : pharmacologie et toxicologie.
- Les médecins spécialistes en pharmaco-clinique.
- Responsable du centre national de pharmacovigilance et matériovigilance.

6.3 Matériaux :

Pour la réalisation de notre travail on a utilisé une fiche de suivi médicale (**Annexe 7**) et les logiciels statistique SPSS et Excel, qui ont été utilisés dans la réalisation d'une étude épidémiologique et l'optimisation des résultats acquis ainsi l'obtention d'annexes et graphs.

Chapitre II : Résultats

1 Données globales :

1.1 Répartition de la population selon les établissements

Tableau 28 : La répartition de la population selon l'établissement et le service où l'étude a eu lieu :

Etablissement	EPH T.O.T			EPSP Larbaa			CHU Blida	Pharma
	Réanimation	Chirurgie Vasculaire	Néphrologie	Médecine interne	Psychiatrie	Médecine générale	Service Cardiologie	Pharmacie Privé
Fréquence	36	10	6	47	12	8	8	24
Pourcentage	34%			44%			5%	16%
Total	151							

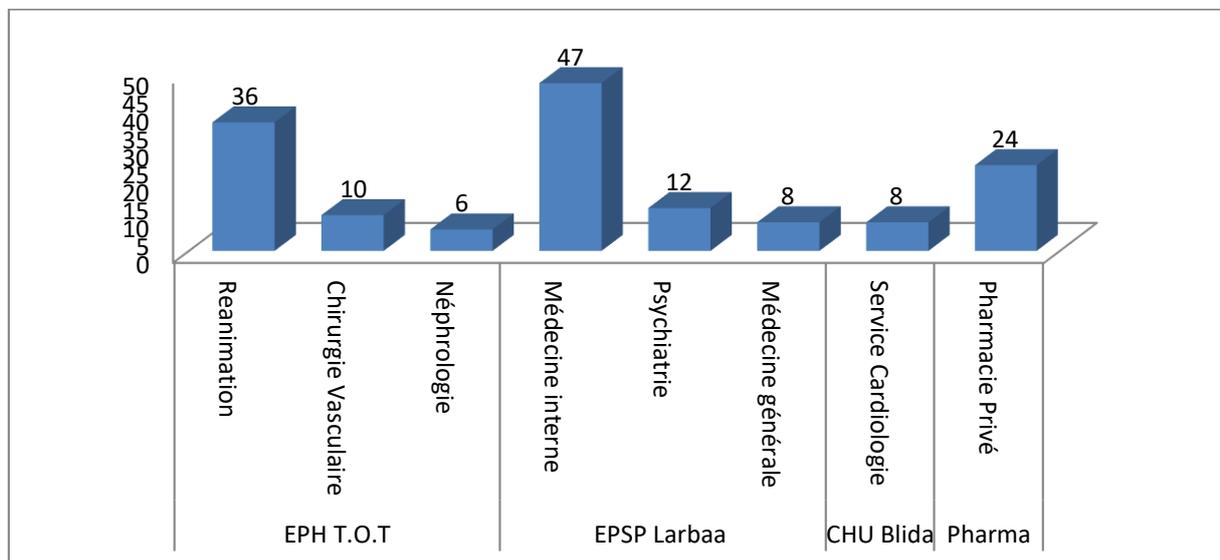
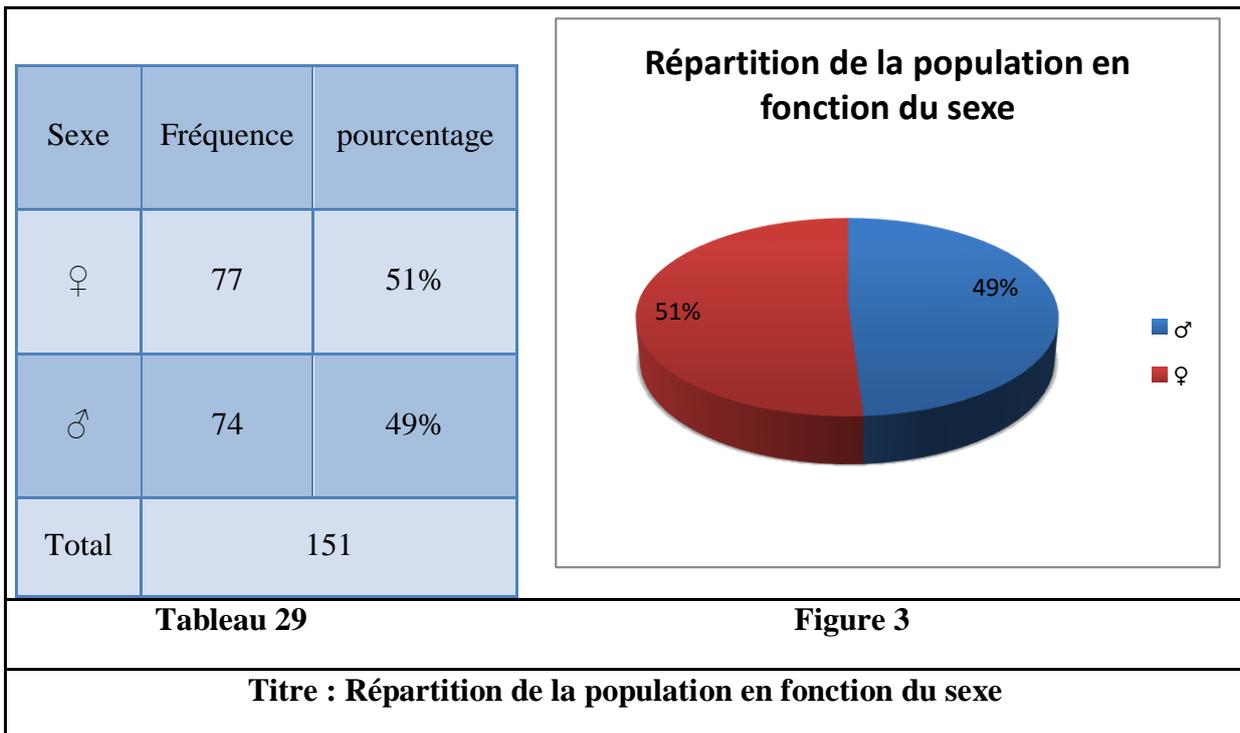


Figure 2: Répartition des patients en fonction des établissements

1.2 Caractéristiques de la population

1.2.1 Sexe



1.2.2 Âge :

Âge (ans)	
Moyenne	70,74
Médian	68,00
Ecart type	6,520

Tableau 30 : Etude statistique de facteur d'âge

Commentaire :

Le tableau 30 montre l'âge moyen, la médiane et le mode ainsi que l'écart type de ce paramètre dans notre population.

On trouve que l'âge moyen de celle-ci est de 70.74 ans avec un écart type de 6.52

1.2.3 En fonction de ces deux paramètres on peut répartir la population comme suite :

Âge	♀	♂	Total
65-69	44	47	91
70-74	13	10	23
75-79	12	5	17
80-84	2	10	12
85-89	3	5	8

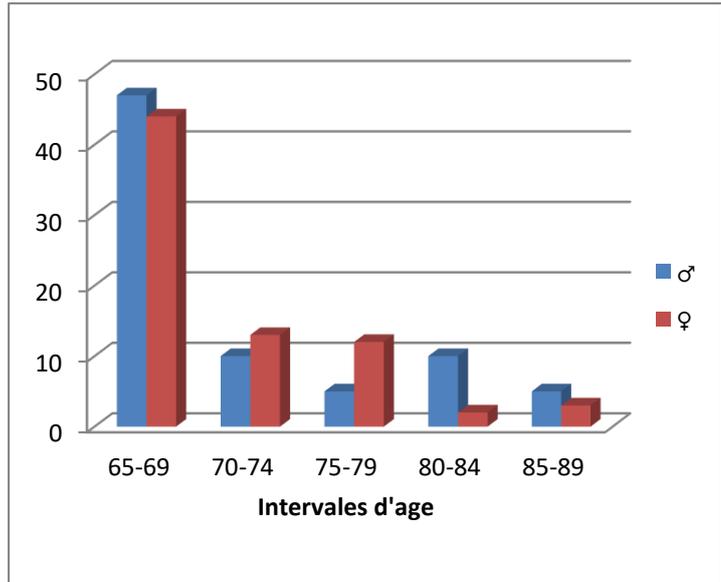


Tableau 31

Figure 4

Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

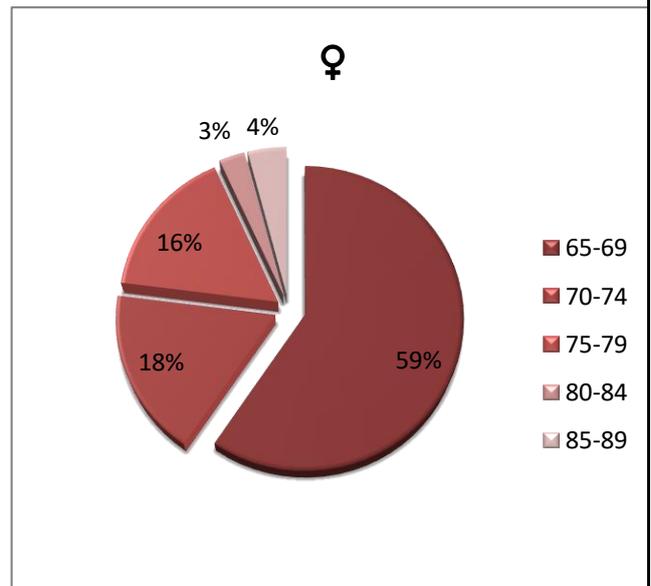
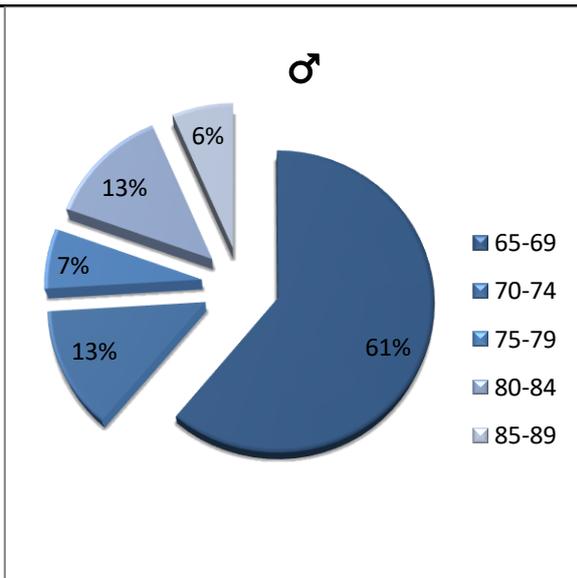


Figure 5 : Répartition des 74 hommes en fonction d'âge

Figure 6 : Répartition des 77 femmes en fonction d'âge

1.2.4 Poids, Taille et IMC (indice de masse corporelle)

Poids (Kg)		Taille (m)		IMC	
Moyenne	73,45	Moyenne	167,40	Moyenne	29,78
Médiane	73,00	Médiane	169,00	Médiane	25,51
Ecart type	14,01	Ecart type	8,721	Ecart type	31,90

Tableau 32 : Etude statistique de facteur de poids	Tableau 33: Etude statistique de facteur de taille	Tableau 34: Etude statistique de L'IMC
---	---	---

1.3 Fragilité :

Score de Fragilité	fréquence	pourcentage
Robuste (Non fragile)	46	30%
Pré-Fragile	46	30%
Fragile	59	40%

classification de la population en fonction score de Fragilité (Fried)

Tableau (35)	Figure (7)
Classification de la population en fonction score de Fragilité (Fried)	

1.3.1 Fragilité en fonction du sexe

Tableau 36 : Classification de la population en fonction score de Fragilité et du sexe

Robuste (Non fragile)		Pré-Fragile		Fragile	
♂	♀	♂	♀	♂	♀
25	21	21	25	28	31
46 (30%)		46 (30%)		59 (40%)	

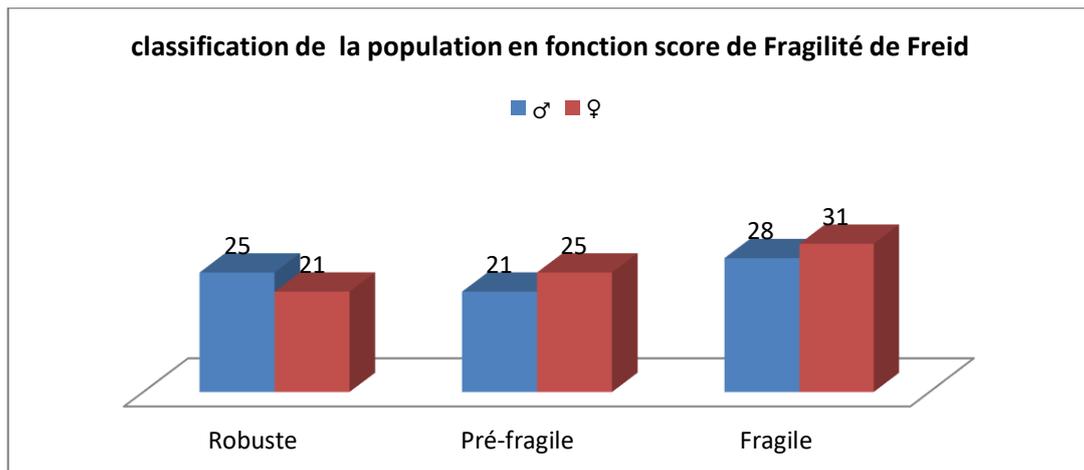


Figure 8 : Classification de la population en fonction score de Fragilité et du sexe

1.4 Consommation des Médicaments

Tableau 37 : La fréquence de la consommation des différentes classes médicamenteuses dans la population étudiée.

	Médicaments	Fréquences	Pourcentages
Les Antidiabétiques	Biguanides	76	50,33%
	Glinides	4	2,65%
	Inhibiteurs de α glucosidases	4	2,65%
	SHG	21	13,91%
	Insulines	19	12,58%
Les médicaments de système cardio-vasculaire	β -bloquants	27	17,88%
	Inhibiteurs calcique (IC)	26	17,22%
	ARA II	29	19,21%
	Diurétiques (D)	10	6,62%
	IEC	16	10,60%
	Antiarythmiques	3	1,99%
	IC/ARA II	13	8,61%
	ARA II/D	14	9,27%
	IEC/D	2	1,32%
	HBPM	6	3,97%
	AVK	1	0,66%
	AAP	26	17,22%
Les Antalgiques	Antalgiques opiacée faible	5	3,31%
	Antalgiques périphériques	13	8,61%
Les anti-inflammatoires	Corticoïdes	6	3,97%
	AINS	13	8,61%
Neuropsychiatrie	Neuroleptiques	13	8,61%
	Mdts de la maladie d'Alzheimer	2	1,32%
	BZD	3	1,99%
	ATD	2	1,32%
Autres	ATB	8	5,30%
	Hormone thyroïdienne	12	7,95%
	Statine	29	19,21%

2 Evaluation des résultats :

2.1 Moyenne de consommation des médicaments et des pathologies :

Nombre de médicaments pris	Fréquence	Nombre des pathologies	Fréquences
1	31	1	62
2	36	2	50
3	25	3	25
4	17	4	10
5	12	5	3
6	11	6	1
7	9		
8	7		
9	2		
10	1		

Tableau 38 : La fréquence de la mono/polymédication

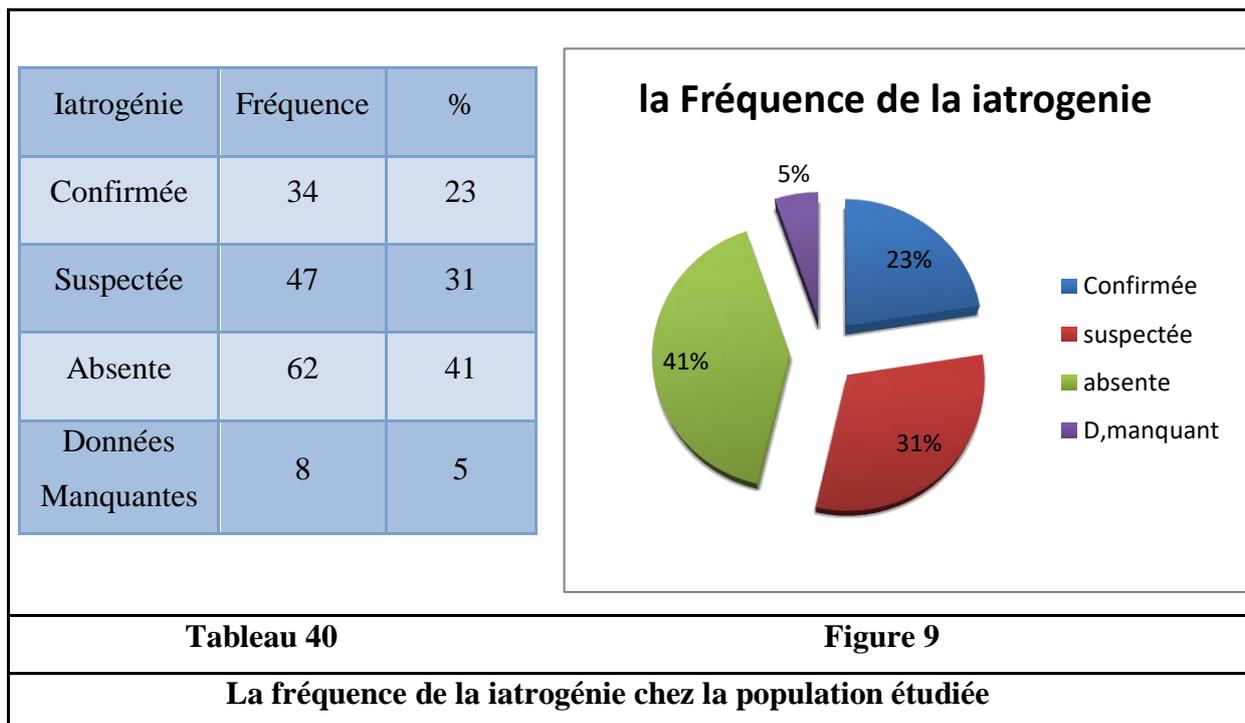
Tableau 39: La fréquence des pathologies chez la population étudiée

Commentaire : D'après les tableaux 38 et 39 La moyenne de consommation médicamenteuse dans notre population est de : **3.4**, C'est-à-dire, chaque patient âgé consomme en moyenne 3.4 médicaments différents. Cependant, cela ne veut pas dire qu'il a trois maladies chroniques différentes ou qu'il est polypathologique

On a remarqué que la polymédication ne signifie pas forcément une polypathologie car on trouve un patient qui prend par exemple 3 médicaments afin de traiter une seule maladie.

En effet, la moyenne des pathologies chez notre population est d'environ **2** maladies chez chaque personne âgé

2.2 La Iatrogénie



Commentaire: Selon le tableau et la figure au-dessus, dans l' échantillon de 151 Patients, on a enregistré 81 troubles de symptômes assimilés à la iatrogénie (54%), chez lesquels on a jugé la confirmation de 34 cas (23%). 62 patients n'avaient pas d'effets secondaires liés au médicaments ou les symptômes sont en faveur d'une nouvelle pathologie déjà confirmée .

2.2.1 Iatrogénie et sexe

Tableau 41 : Fréquence de la iatrogénie chez la population en fonction du sexe.

Iatrogénie/Sexe	♀		♂	
	fréquence	%	fréquence	%
Confirmée	17	22%	17	23%
Suspectée	26	34%	21	28%
absente	31	40%	31	42%
Donnés manquant	3	4%	5	7%

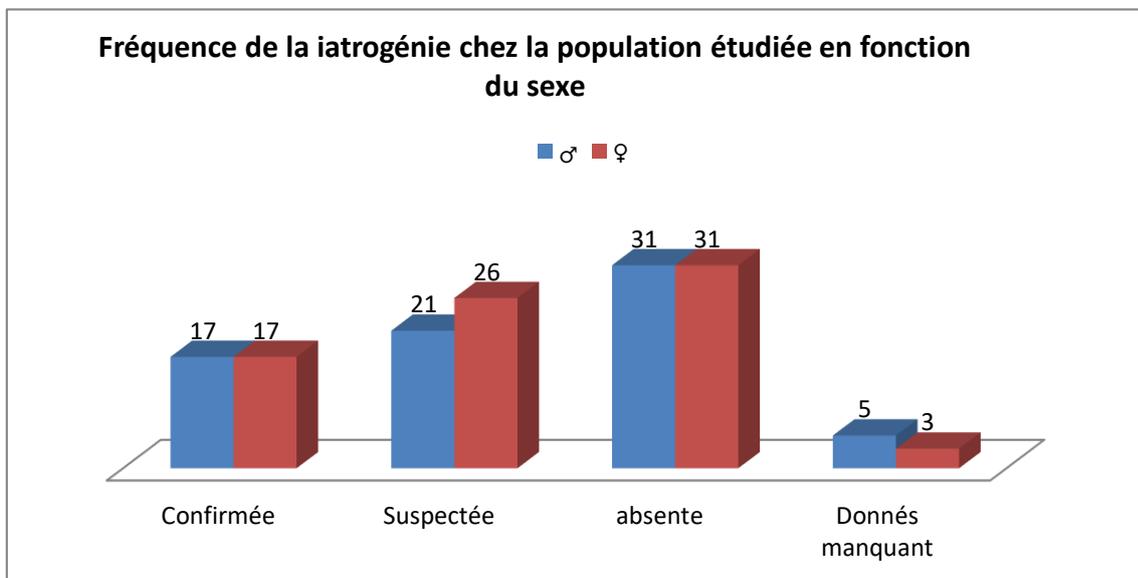


Figure 10: Fréquence de la iatrogénie chez la population étudiée en fonction du sexe.

Commentaire : Selon le tableau 41 et la figure 9 chez la population féminine 56% des femmes ont eu de symptômes assimilés à une iatrogénie parmi lesquelles 22% sont confirmés, et chez la population opposée, on observe 51% d'eux semblaient être affectés par la iatrogénie dont 23% sont confirmés. Le test du Khi-Deux, ne montre pas de différence significative entre les proportions de chaque sexe

2.2.2 Iatrogénie et IMC :

Tableau 42: l'évaluation de la Iatrogénie en fonction de l'IMC.

IMC	Iatrogénie				
	Confirmée	Suspectée	Absente	D.manquantes	Total
Sous-poids <18,5	5	2	0	0	7
Normal [18,5-24,9]	2	12	33	4	51
Surpoids [25-29,9]	15	29	19	2	67
Obésité [30-34,9]	6	1	7	1	15
Obésité sévère ≥35	6	3	3	1	11

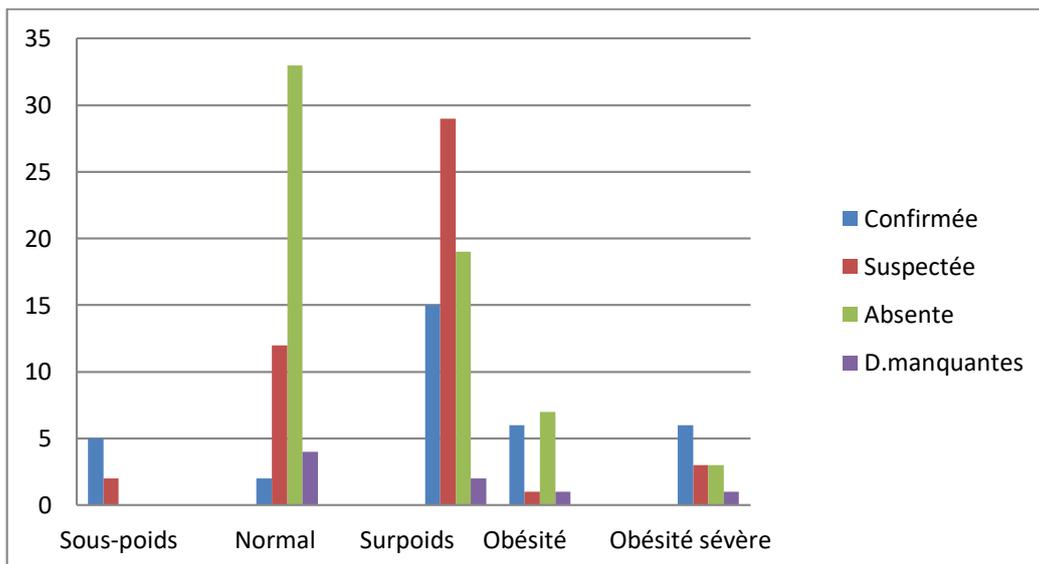


Figure 11 : L'évaluation de la Iatrogénie en fonction de l'IMC

Commentaire : Selon tableau 42, On observe que la iatrogénie est moins fréquente chez les patients ayant un IMC normal, et la plupart des cas confirmés ou suspectés de la iatrogénie ont été observés chez des patients ayant un IMC élevé ou bas, via test de Khi Deux = 7.23 , il aurait eu moins de 1% de chance de confirmer la iatrogénie, si ces deux paramètres seraient pas liés. Soit 5/7 des patients âgés en sous poids et 6/11 de ceux ayant une obésité sévère.

2.2.3 La Iatrogénie et la Fragilité:

Tableau 43: L'évaluation de la fréquence de la iatrogénie en fonction de la fragilité.

Iatrogénie	Fragile	Pré Fragile	Non Fragile	Total
Confirmée	14	9	11	34
Suspectée	15	13	19	47
Absente	25	20	17	62
Total	54	42	47	143

Nb* Nous n'avons pas pris en considération les 8 patients qui ont des données manquantes.

Commentaire: Selon le tableau 43 on remarque que la fréquence de la iatrogénie confirmée est supérieure chez les sujets âgés fragiles dans notre population.

2.3 Les médicaments incriminés

Tableau 44 : Les classes médicamenteuses incriminées, et la fréquence de la iatrogénie probable dans chaque classe

	Classes Thérapeutiques	Iatro douteuse	Iatro absente	total
Les Antidiabétiques	Insulines	11	8	19
	Biguanide	30	46	76
	SHG	7	14	21
	Glinides	2	2	4
	Inhibiteur de α glucosidases	3	1	4
Les médicaments du système cardio-vasculaire	β -bloquants	11	16	27
	Inhibiteur calciques (IC)	17	9	26
	ARA II	12	17	29
	Diurétiques (D)	9	9	18
	IEC	6	10	16
	Antiarythmiques	2	1	3
	IC/ARA II	5	8	13
	ARA II/D	5	9	14
	IEC/D	2	0	2
	HBPM	1	5	6
	AVK	1	0	1
	AAP	4	22	26
Neuropsychiatrie	Neuroleptiques	10	3	13
	Mdts de maladie d'Alzheimer	2	0	2
	BZD	3	0	3
	ATD	2	0	2
Les Antalgiques	Antalgiques opiacés	5	0	5

	Antalgiques périphériques	5	8	13
Les anti-inflammatoires	AINS	10	3	13
	Corticoïdes	4	2	6
Autres	ATB	4	4	8
	Hormone thyroïdienne	3	9	12
	Statine	13	16	29

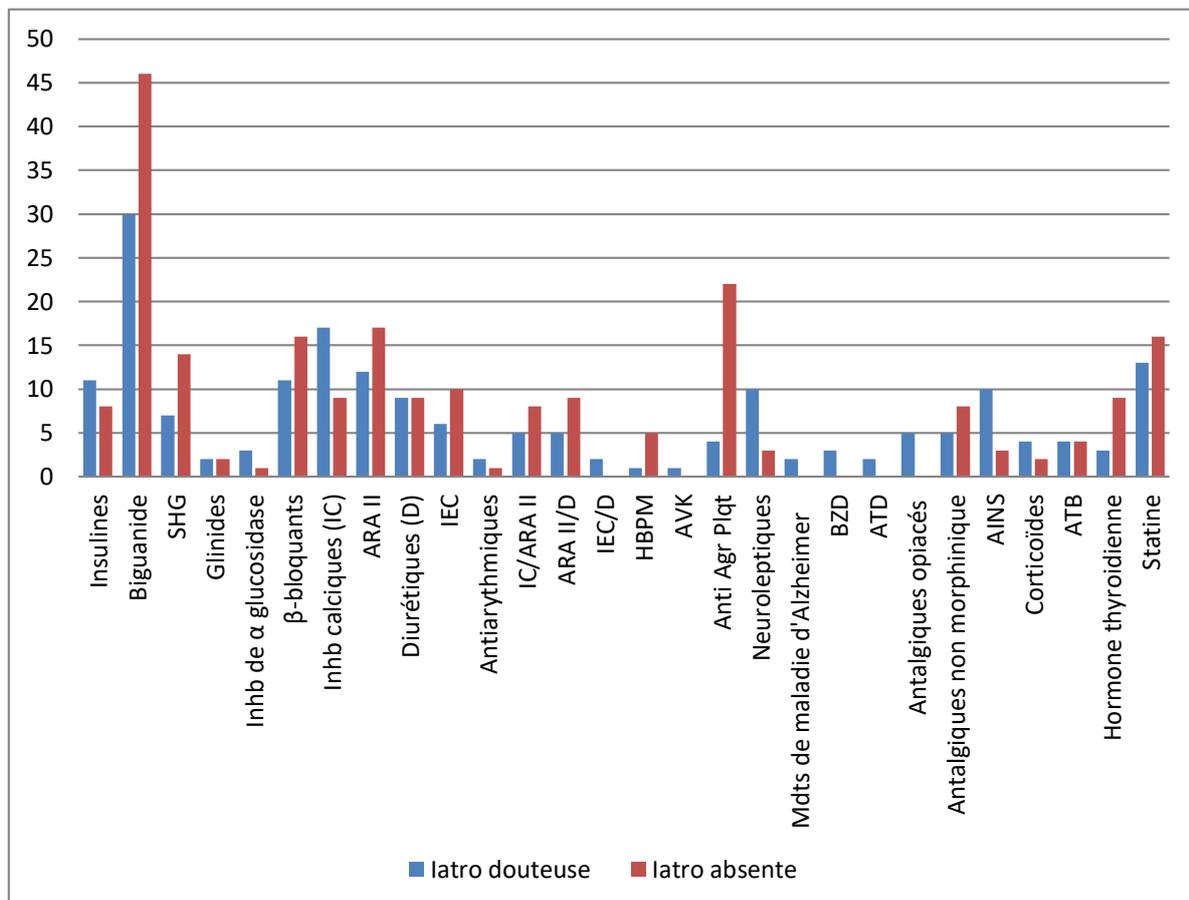


Figure 12 : Fréquence de la iatrogénie dans chaque classe thérapeutique

Commentaire : Selon le tableau 44 et la figure 10, on peut observer que les classes qui peuvent être les plus incriminées (les effets indésirables pathognomoniques) sont les biguanides avec un doute de 30 /76 cas, les inhibiteurs calciques avec 17/26 cas douteux et enfin les statines avec 13/29 cas.

Il faut mentionner qu'on peut les confirmer en utilisant un score d'imputabilité, ce qui est difficile à appliquer vu qu'on n'avait pas assez du temps pour substituer les traitements cités au-dessus et voir l'évolution des symptômes.

2.4 Les Troubles Causés par la Iatrogénie :

2.4.1 Les troubles neurologiques :

- 13 cas de céphalées,
- 10 cas de sensations vertigineuses,
- 5 cas d'insomnies pour 8 de somnolences,
- 3 cas de tremblements,
- 9 cas d'asthénie .

2.4.2 Les troubles cardio-vasculaires

- 4 cas de palpitations et 2 cas de bradycardie.
- 5 cas d'hypotension orthostatique.

2.4.3 Les troubles digestives :

- 14 cas de douleurs abdominales,
- 10cas de diarrhées, 10 cas de constipation ,
- 4cas de nausées/ vomissements ,
- 4cas d'anorexie ,
- 2cas de flatulence et ballonnement ,
- 2cas de bilan biologique hépatique perturbé ,
- 5cas d'hypoglycémie et 2 cas d'hyperglycémie .

2.4.4 Troubles dermatologiques

5 cas, auxquels on peut trouver du prurit, hématomes et rash cutané .

2.4.5 Autres troubles :

- 10 cas de douleurs musculaires et articulaires .
- 3 cas d'amaigrissement et 3 de bouffées de chaleur .

Chapitre III : Discussion

1 Données démographiques

Selon **Salvi F et al**, la grande hétérogénéité entre les différentes études de la iatrogénie est en fonction du contexte de l'étude (la majorité des études sont basées sur les patients admis à l'hôpital), de la population étudiée (hôpital entier, services spécifiques, population et/ou groupes d'âge sélectionnés), du type de problème lié aux médicaments mesurés, de la méthode de collecte des données (examen des dossiers, déclaration spontanée ou recherche dans une base de données) et de la méthode et de la définition utilisées pour détecter la iatrogénie .(120)

Dans notre population d'étude, la prévalence de la iatrogénie confirmée est de 22.5%, dont le sexe ratio 1/1 , avec 31% cas suspects de iatrogénie dont (45%) hommes et (55 %) femmes.

Au total, nous avons recensé légèrement plus de femmes que d'hommes (43 femmes et 38 hommes). En effet, Les résultats de notre étude sur ce critère est concordante avec l'étude Anglaise de **Pirmohamed et al** (121) et celle française de **Pouyane et al** (122) , en plus de celle de **Foster et al** au Canada (123), qui trouvent un risque majoré avec le sexe féminin.(120)

Contrairement à certaines études qui sont en faveur d'un risque majoré avec le sexe masculin notamment celle de **Chen Y-C et al** qui s'est déroulée dans un service d'urgence au Taiwan (124). Cependant le ratio H/F obtenu dans notre population d'étude ne diffère pas significativement de celui obtenu dans les autres études de population plus généralisée. Il semble donc qu'il y ait plus de risque d'avoir un effet secondaire lorsque l'on est du sexe féminin.

Concernant la survenue de l'événement iatrogène, dans notre étude on a trouvé environs 22.5% (34/151) cas confirmés d'au moins un effet secondaire ce qui est en désaccord avec l'étude écossaise de **Cunningham et al** portant sur 1011 personnes âgées dépistées par un pharmacien lors de leur admission à l'hôpital, l'incidence des problèmes liés à la consommation de médicaments était de 14,2 % (125). Dans la même étude, l'âge moyen des patients était de 78 ans contrairement à 70 ans que nous avons trouvés dans notre étude.

Encore plus dissemblable avec une étude prospective italienne portant sur 1 756 patients âgés admis dans un établissement gériatrique qui a révélé que seuls 102 (5,8 %) avaient été admis en raison d'une iatrogénie médicamenteuse avec une moyenne d'âge égale à 76.5. (126) Le contraste dans les résultats est probablement dû au fait que les personnes interrogées dans notre étude ne sont pas admises à l'hôpital à cause des effets secondaires, et l'absence de service de gériatrie en Algérie, et donc la grande différence se pose dans la gravité des cas de la iatrogénie.

La collecte des données la plus similaire à notre méthode, est l'étude cohorte rétrospective irlandaise de **Cahir et al** portant sur 931 personnes de plus de 70 ans vivant dans la communauté (âge moyen de 78 ans), 674 (78 %) personnes ont été reconnues, sur la base d'une déclaration volontaire et d'un examen par un clinicien, comme ayant subi au moins un événement indésirable lié à un médicament au cours de la période d'étude de 6 mois (127). Ce qui a donné des résultats très différents en comparaison avec les nôtres.

En Revanche, Si on prend dans notre étude que les sujets ayant plus de 70 ans (60 personnes), les résultats confirment 16 cas de iatrogénie (26.6%) ce qui est plus ou moins en accord avec l'étude transversale néerlandaise de **Mannesse et al** sur les admissions à l'hôpital dues à la iatrogénie , des septuagénaire admis dans des services de médecine générale qui révélé que 25 patients sur 106 avaient été admis en raison d'un événement indésirable lié à un médicament (23,6 %) . (95)

Tandis qu'une autre étude portant sur des patients américains non hospitalisés âgés de plus de 65 ans retrouve chaque année, plus de 180 000 effets indésirables de médicaments, potentiellement mortels, dont la moitié au moins pourrait être évitée. (128)

Cette variance de prévalence a été attendu, pouvant s'expliquer par des différences de typologie et de méthodologie des études mise en vue (études rétrospectives, études multicentriques, présélection des patients, recueil de l'ensemble des évènements iatrogènes toutes causes confondues ; l'inclusion de différentes tranches d'âge, de différents contextes d'admission (unité gériatrique spécialisée dans la plupart des pays VS. Absence de service de gériatrie en Algérie) .

Les résultats sont donc très variés au niveau mondial mais il faut noter que le type d'étude menée rend l'estimation exacte de l'incidence de la iatrogénie médicamenteuse peu aisée et imprécise, notamment la discordance de nos résultats avec les autres. (129)

L'outil de mesure et les personnes qui recueillent les données sont en grande partie impliqués dans cette variabilité retrouvée dans les études. (120)

2 Médicaments incriminés

Dans notre échantillon, 28 classes médicamenteuses différentes ont été incriminées **Tableau (44)** .

La détermination de l'imputabilité d'un médicament dans la survenue de l'évènement indésirable est primordiale afin d'assurer sa causalité. (**Annexe 05**)

Le médicament le plus signalé dans notre étude a été un biguanide (Metformine) avec une prévalence de 30 cas, en deuxième lieu un inhibiteur calcique (Amlodipine) ; 17 cas puis une statine (Atorvastatine); 13 troubles. D'entre eux, 18 effets indésirables, voire 24.6% sont supposés être évitables.

Les médicaments et les classes médicamenteuses les plus souvent incriminés dans les études précédentes sont les antidiabétiques, les médicaments cardiovasculaires et les médicaments du système nerveux central. D'autres familles ou classes médicamenteuses telles que les analgésiques dont les AINS , les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse et les médicaments agissant sur la coagulation sanguine peuvent aussi être en cause. L'ordre d'importance de chacune des classes varie selon le type d'étude et le lieu de survenue de la iatrogénie. (120)

Dans une étude nord-américaine faite par **Gurwitz et al** , chez les résidents de maisons de retraite, ceux qui recevaient des catégories particulières de médicaments présentaient un risque excessif d'évènement indésirable évitable. Ces catégories de médicaments étaient les suivantes: antipsychotiques, anticoagulants, diurétiques et antiépileptiques.

Au total, 39 % de tous les effets indésirables ont été classés comme graves ou susceptibles de mettre la vie en danger, et 42,9 % d'entre eux ont été jugés évitables. (130)

Un examen systématique de neuf études sur l'hospitalisation à cause de la iatrogénie médicamenteuse effectué par **Howard et al** au Royaume Uni, a mis en évidence les antiplaquettaires (16 %), aux diurétiques (16 %), aux AINS (11 %) ou aux anticoagulants (8 %). (131)

En 2003, en France, **Baune et al**, obtiennent une classification un peu différente, en retrouvant en priorité la colchicine (diarrhées), les morphiniques (constipation), les antidiabétiques (hypoglycémies), les cytotoxiques (toxicité hépatique) et les corticoïdes (Candidoses buccales) (132)

3 Effet iatrogène observé

Les effets iatrogènes les plus fréquemment observés selon notre étude sont les troubles digestives associées au bêta bloquants ou ADO (diarrhée, douleurs et constipation), céphalées, vertiges, somnolences, tremblements et asthénie associée en générale avec les psychotropes ou neuroleptique.

Dans L'étude de **Cahir et al** portant sur des personnes âgées vivant dans la communauté irlandaise, les Effets indésirables les plus fréquents étaient les saignements ou les ecchymoses associés à la warfarine et à l'aspirine, la dyspepsie liée à l'utilisation d'AINS et les vertiges ou l'instabilité associés aux médicaments psychotropes. (127)

En effet, la polymédication est associée à un risque accru de chute comme le démontrent **Gillepsie et al** (133). Les psychotropes et les médicaments cardiovasculaires figurent parmi les médicaments les plus fréquemment associés aux chutes. **Woolcott et al** ont constaté dans une méta-analyse de multiples études sur la consommation de médicaments et les chutes, au Canada, le risque augmente avec l'utilisation d'hypnotiques ou de sédatifs, de neuroleptiques et antipsychotiques, d'antidépresseurs, de benzodiazépines et d'antihypertenseurs (134).

Un défi particulier réside dans le fait que les effets indésirables se présentent souvent sous la forme des symptômes déjà répandus chez les personnes âgées, par exemple des étourdissements, des chutes ou de la confusion (133). Il est facile pour le médecin de négliger la possibilité d'un EI, ce qui entraîne traitement symptomatique et une médication en plus pour le patient.

Dans une étude nord-américaine faite par **Wierenga et al** portant sur 1 247 résidents de centres de soins de longue durée, les manifestations les plus fréquemment marquées comme événement indésirable lié aux médicaments étaient le délire, la sur-sédation et les chutes. (135)

La variance des résultats est partiellement due aux facteurs culturels et environnementaux qui affectent la prévalence des différentes maladies, le traitement suivi, et donc les effets secondaires les plus déclarés dans une population ou un pays. Ces facteurs affectent également le type d'effets secondaires signalés, selon leur gravité, par les patients âgés. Par exemple, en Algérie, on suppose que la femme est plus habituée à accepter les effets secondaires les moins graves et ne les signale pas, alors que l'homme rapporte plus d'effets secondaires.

4 La iatrogénie Évitable

En 2007, aux Etats-Unis, *The Institute of Medicine* estime qu'approximativement 1,5 million d'évènements iatrogènes médicamenteux seraient évitables chaque année, dont 380 000 à 450 000 chez des patients hospitalisés (104).

Nous avons estimé que 24.6% de la iatrogénie peut être évitable chez nos patients, ce qui concorde avec l'étude française en 2003 qui ne relevait qu'un taux d'évènements indésirables évitables de 25% (132). Mais diffère de celles faites en 2004 et 2009, sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) dans laquelle l'*Enquête Nationale Française* estime que dans 47% des cas, la survenue de la iatrogénie est évitable. (136)

Une autre étude de **Howard et al** démontre que les principales causes d'événements iatrogènes médicamenteux évitables sont les erreurs de prescription (35%), les erreurs/manque/oublis de surveillance (26%), les problèmes d'observance (30%) et les erreurs d'administration (5%) mais pas seulement chez les sujets âgés. (137)

Une intéressante découverte constatée dans l'étude de **Atiqi et al**, dans laquelle une grande différence a été observée entre le nombre d'admissions iatrogènes selon les médecins admettant et les enquêteurs (229 par les médecins et 380 par les enquêteurs). (138)

Dans notre étude, en se basant sur les remarques faites au temps de notre collecte des données nous avons supposé que cette différence est due au point de vue des médecins qui se concentrent sur les symptômes autant que la pathologie et considèrent les déclarations faites par le patient dans la consultation au premier lieu comme un symptôme de maladie au lieu qu'effet secondaire ce qui résulte comme précédemment mentionné. (**Voir Effet iatrogène observé**) en des traitements en plus pour les patients.

Le groupe de recherche **IATROREF**, à Paris, retrouve une augmentation considérable de la fréquence de la iatrogénie lorsque la personne responsable de la mesure est un technicien de recherche clinique confirmé. (139)

En outre, l'évitabilité des accidents iatrogéniques étant le plus souvent difficile à évaluer, le taux d'événements indésirables médicamenteux considérés comme potentiellement évitables varie beaucoup en fonction des études (140, 141). La plupart de ces études montrent un taux d'évitabilité plus important chez les personnes âgées allant jusqu'à 76% des cas.

La moitié des décès à cause de la iatrogénie médicamenteuse serait évitable, ce qui ferait baisser d'environ 2,6% le taux global de décès annuels selon l'étude Anglaise de **Hogan et al** (142)

D'un autre côté, une étude prospective italienne portant sur 1 756 patients âgés de plus de 65 ans admis consécutivement, 45,1 % des EI ont été classés comme définitivement évitables et 31,4 % comme potentiellement évitables. (143)

Cependant, il faut noter que nombreuses situations restent associées à un risque de iatrogénie inévitable : connaissances et thérapeutiques parfois limitées, particularité génétique inconnue, toxicité du produit administré, réaction allergique, ... Il s'agit donc des « aléas thérapeutiques » potentiellement graves, correspondant à des effets indésirables sans qu'une erreur ne soit commise. Dans ce cas, l'événement indésirable ne relève pas d'une faute ou d'une négligence mais simplement d'un effet inévitable ou favorisé par une situation physiopathologique inconnue.

5 Limites de l'étude

- L'absence du service de gériatrie rend la récolte des informations plus difficile vue que les personnes âgées consultent plusieurs médecins donc nous avons dû être présentes dans plusieurs services pour recueillir le plus de patients possible, sachant que dans certains cas la consultation n'inclut pas des personnes ayant les conditions d'inclusion
- La taille de l'échantillon est faible : l'analyse statistique entre les caractéristiques de la population avec EIM et celles de la population sans EIM n'a pas montré de différence significative pour pouvoir conclure.
- Il s'agit d'une étude descriptive, dans laquelle il n'y a pas eu de suivi des patients.
- Il s'agit d'une étude rétrospective : certaines données manquantes n'ont pu être récupérées. De plus l'évaluation de l'imputabilité et de l'évitabilité ne s'est pas faite vu le temps réduit de notre étude ce qui a pu entraîner des biais de résultats.
- Nous n'avons pas étudié le rôle des interactions médicamenteuses, dont la responsabilité dans les EIM est non négligeable.
- L'utilisation d'une méthodologie subjective pour juger la présence de la iatrogénie ou sa suspicion, et son évitabilité peut interférer avec la fiabilité de certains résultats. L'évaluation pluridisciplinaire et l'utilisation de scores a permis de limiter cette subjectivité.
- De plus, nous n'avons pas pu dans tous les cas voir les examens complémentaires chez certains patients non coopérants

6 Recommandations :

Compte tenu des difficultés déjà rencontrées dans notre étude, nous recommandons :

- La déclaration de tout effet secondaire quel que soit son degré de gravité afin d'informer les centres de pharmacovigilance à temps par le biais de différents outils de déclaration comme les fiches papiers et formulaire numérique.
- Le renforcement de la coordination entre le prescripteur et le délivreur de médicaments, l'introduction et la normalisation de conciliation médicamenteuse et l'implication de tous les acteurs de santé pour le bien du patient.
- La réalisation de séminaires ou de congrès, ciblant surtout les médecins prescripteurs, pour l'éducation sur le risque iatrogénique et les inciter à la déclaration par la facilitation et l'informatisation du procès de déclaration.
- L'amélioration du processus de la prescription en envisageant les médicaments non prescrits (se renseigner sur l'automédication, la prise de suppléments alimentaires et la phytothérapie habituelle de la population âgée) et le risque d'erreurs liées aux patients.
- **L'intégration de la iatrogénie médicamenteuse comme problème de santé publique.**

Pour mieux éviter la iatrogénie chez le patient à risque en tant que pharmacien d'officine nous recommandons essentiellement d'insister sur l'éducation thérapeutique du patient ou sa famille et surtout d'éviter l'arrêt brutal du traitement en cas d'effets secondaires tout en consultant son médecin traitant.

7 Perspectives

L'activité humaine reste toujours associée à un risque d'erreur. Il est impossible de supprimer cette part de risque mais il est en revanche nécessaire de mettre en place un cadre visant à la réduire à l'avenir par :

- Créer des services spécialisés en gériatrie.
- L'intégration, dans la formation des acteurs de santé, de la considération des objectifs thérapeutiques et les prendre en compte, en particulier lors de la prescription de médicaments à des personnes âgées fragiles et vulnérables aux effets indésirables (144.145). Il convient de prêter attention à l'espérance de vie restante, au délai avant le bénéfice du traitement, aux objectifs de soins et aux cibles de traitement (144.145) et éviter l'ajout potentiel de la morbidité à la dernière phase de la vie . (146)
- Inciter les médecins prescripteurs à l'utilisation d'indicateurs de prescription pour détecter les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées. (Les critères de Beers développés aux Etats-Unis (147) et les critères irlandais STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (148) sont deux des plus largement utilisés.
- **Informatiser le secteur de santé et améliorer la data-collection pour fournir une base de données constituant l'historique médical de chaque patient dès la naissance car les systèmes informatiques ont le potentiel d'alerter les cliniciens sur d'éventuelles interactions ou erreurs médicamenteuses. [149.150)**
- Dans le cadre de la Pharmacovigilance il faut améliorer la collecte des données sur toutes les branches sociodémographiques en générale et spécialement sur le secteur de santé pour son optimisation et enrichir les chiffres des effets secondaires signalés chaque année.
- Faire des études plus détaillées concernant les moyens de lutte de la iatrogénie et sa prévalence en se basant sur notre étude.

Conclusion

Le médicament, avant tout, est une chance pour le sujet âgé ; mais avec la polypathologie, le développement de facteurs de fragilités physiologiques et sociologiques, l'augmentation de consommation médicamenteuse favorisent la survenue de la iatrogénie.

Les résultats de notre étude confirment que la iatrogénie médicamenteuse reste encore aujourd'hui très fréquente dans la population âgée et représente un problème majeur de santé publique, qui doit être pris en considération par le système sanitaire algérien.

Pour cette raison, les professionnels de santé se sentent parfois impuissants face à des prescriptions souvent difficiles et non dénuées de risque, notamment pour les patients âgés polypathologiques et par conséquent polymédicamentés, ce qui entraîne un risque important d'accidents iatrogènes.

Le travail réalisé ici ne remet absolument pas en question la capacité des différents professionnels de santé à prendre en charge les sujets âgés, mais met l'accent plutôt sur l'absence de temps, des moyens et l'organisation des autorités, pour le faire du mieux possible.

Afin de limiter ce risque, en premier lieu, il est nécessaire d'associer une prescription juste, basée sur un diagnostic précis, à une éducation thérapeutique du patient et adaptée à la fois à la situation clinique et aux priorités du patient

En second lieu, il est primordial de développer les relations entre les professionnels de santé en médecine de ville, dont les médecins traitants, pharmaciens d'officine et les infirmiers, afin d'améliorer la prise en charge des patients âgés polymédicamentés au quotidien.

Et en dernier lieu, il faut alimenter de façon continue les centres régionaux de pharmacovigilances ceci par la déclaration des effets indésirables afin d'avoir une vue globale et réelle sur la situation de santé de la population.

En conclusion, la santé est un domaine extrêmement complexe, évoluant sans cesse. Ces perpétuelles évolutions impliquent une mise à jour extrêmement régulière des connaissances et des pratiques. La iatrogénie médicamenteuse est l'affaire de tous. Elle mérite, aujourd'hui, d'être au centre des préoccupations des professionnels de santé.

Annexes

Annexe 01: La règle 1 + 2 + 3 de J.-P. Bouchon JP. 1 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Rev Prat Méd Gén 1984 ; 34 : 888.

POURQUOI UN ORGANE décompense-t-il ?

« Les vieillards meurent, ou risquent de mourir, parce qu'un ou plusieurs organes défaillent et pour cela, il faut deux ou trois conditions. Détaillons-les.

1. Le vieillissement physiologique de l'organe

En simplifiant, ce vieillissement très variable d'un individu à l'autre à âge d'état-civil identique diminue les capacités de faire face à ce qu'on peut appeler un effort inhabituel. Il y a peu de moyens d'éviter le vieillissement (l'activité physique régulière protège sûrement en partie le cœur, les muscles, les os). En tout cas, aucun médicament n'est efficace.

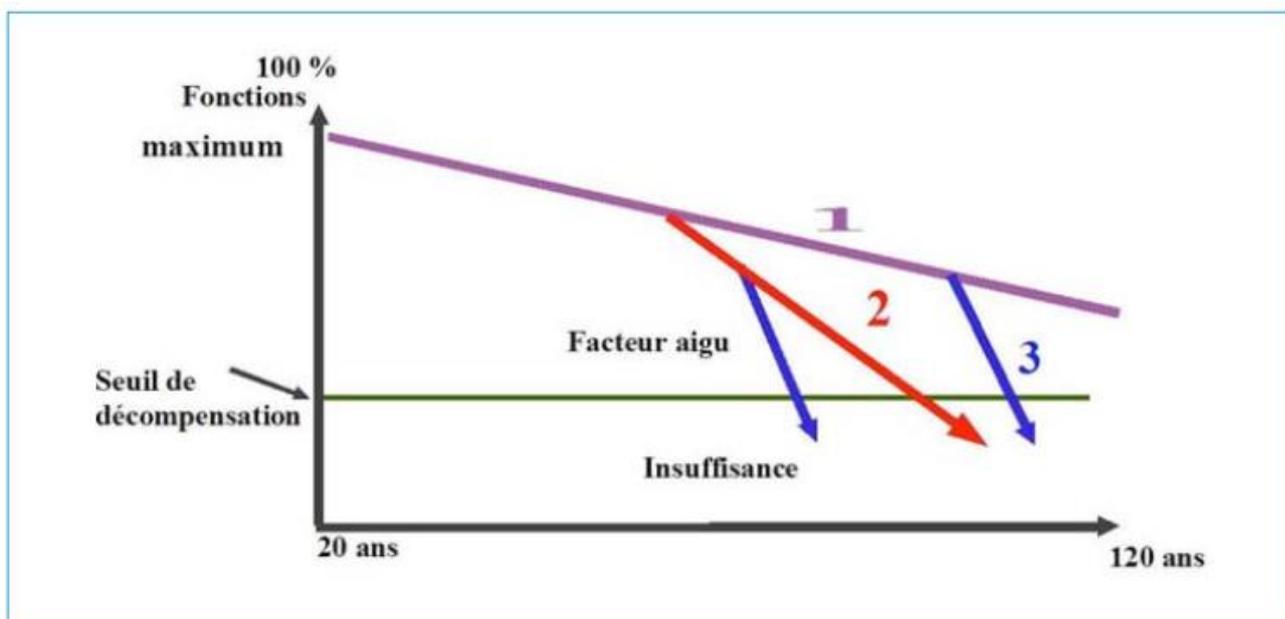
2. Une maladie précise

Elle vient ajouter ses effets. Par exemple coronaropathie, valvulopathie pour le cœur ; néphropathie tubulo-interstitielle, glomérulaire pour les reins ; bronchite chronique, séquelles de pleurésie, de tuberculose, pour les poumons ; artériosclérose des gros troncs pour le cerveau. La liste est longue, c'est toute la médecine !

3. Un événement intercurrent

Effort supplémentaire demandé à l'organe : trouble du rythme cardiaque, déshydratation, hypoxie de toute nature, infection, anémie, hyperthyroïdie, iatropathologie, etc. »

J.-P. Bouchon



Annexe 02 : Bouchon JP. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. EMC Traité de Médecine AKOS. Elsevier, Paris 2004 : 3-1010.

Tableau 1. Décompensations d'organe (synthèse de J.-P. Bouchon 1984 et 2004)

1	2	3	Résultante
Cerveau sénile	Sténose carotidienne gauche	Hypoglycémie iatrogène	Hémiplégie droite
Cœur sénile	Coronaropathie ou HTA	Saignement digestif (ou trouble du rythme, ou pneumopathie aiguë, ou hyperthyroïdie...)	Insuffisance ventriculaire gauche
Rein sénile	Néphropathie	Déshydratation (ou infection urinaire, ou non-respect des doses d'aminoside ou etc.)	Insuffisance rénale
Cerveau sénile	Maladie d'Alzheimer	Trouble du rythme cardiaque	État confusionnel
Poumon sénile	Séquelles de tuberculose (ou bronchite chronique ou scoliose ou etc.)	Fracture de la tête humérale, traitée par pose d'un Dujamier	Insuffisance respiratoire aiguë
Glycorégulation à 85 ans	Petit diabète ± contrôlé	Déshydratation ou traitement corticoïde	Coma hyperosmolaire

Tableau 2. Perte d'autonomie à la lumière du 1 + 2 + 3

FACTEURS	1	2	3
	Dégradation structurelle de l'autonomie avec l'avancée en âge	Altération facultative de l'autonomie avec l'avancée en âge	Facteur déclenchant une perte d'autonomie aiguë
Organiques	Vieillesse physiologique	Pathologies chroniques Incapacités chroniques	Pathologie aiguë Traumatisme Incapacité récente Douleur
Sociaux	Fragilisation du lien social	Précarité sociale Crise familiale Maltraitance	Déménagement Agression Conflit familial Placement ou hospitalisation
Psychologiques	Pertes multiples Proximité de la mort	Déficit cognitif Bilan de vie amer Personnalité fragile	Chute Deuil récent Éloignement d'un proche Événement stressant

Annexe 03: La Classification par Grille d'AGGIR ; évaluation du degré de dépendance d'un sujet âgé

Les différents groupes GIR de la grille AGGIR et ce qu'ils impliquent		
Groupe GIR	Besoin d'aide	Droit à l'APA
GIR 1	Présence continue nécessaire	Oui
GIR 2	Assistance requise dans la plupart des activités de la vie quotidienne ou surveillance permanente	Oui
GIR 3	Aide pour les soins corporels, plusieurs fois par jour	Oui
GIR 4	Aide pour la toilette et l'habillement, ou aide pour les soins corporels et les repas	Oui
GIR 5	Aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage	Non
GIR 6	Personne autonome	Non

Annexe 4 : Les interactions possibles entre la phytothérapie et les différentes classes médicamenteuse.

Médicament	Plante	Risque
Les anticoagulants	<p>Légumes vert feuillus</p> <p>Camomille (بابونج) Persil (معدنوس) Reglisse (عرق السوس) ail (الثوم) Gingembre (الزنجبيل) Anis vert (حبة حلاوة) L'ortie (حريقة) Passiflore (نوار الساعة) Frêne (الدردار) Trèfle rouge (نفل برسيم) Mélilot (إكليل)</p>	<p><i>Risque de coagulation par la Diminution du temps de saignement (source de vitamine k)</i></p> <p><i>Risque hémorragique par l'Augmentation du temps de saignement (source de coumarine)</i></p>
Les antihypertenseurs	<p>Genévrier (العرعار) Millepertuis (مسلوخ) Persil</p> <p>Réglisse</p>	<p><i>Diurétique (difficulté à maîtriser l'hypertension)</i></p> <p><i>Elévation de la pression</i></p>
Les anti-inflammatoire non stéroïdiens	<p>Gingembre Le saule blanc (صفصاف) Ail Matricaire (أقحوان)</p>	<i>Risque d'hémorragie</i>
Benzodiazépine antihistaminiques antidépresseurs tricycliques Opiacés	<p>Millepertuis Valériane (الناردين)</p>	<i>Potentialisation de l'effet sédatif</i>

Fer	Camomille Valériane Millepertuis Matricaire	<i>Diminution d'absorption de fer par la présence de tannins formation de complexe avec le Fe</i>
Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine Contraceptifs oraux, statines benzodiazépine, bloqueurs de canaux calciques et les substrats des isoenzymes CYP3A4 CYP2C9	Millepertuis	<i>Risque accrue d'un syndrome sérotoninergique</i> <i>Réduction de l'effet thérapeutique (induction enzymatique au niveau du foie qui va diminuer les taux d'absorption des médicaments, et donc leur efficacité)</i>
Cyclosporine, inhibiteurs de la protéase et autres substrats de CYP3A4	Jus de pamplemousse Camomille	<i>Augmentation de l'effet (inhibition enzymatique)</i>
Antidiabétiques	Gingembre	<i>Élévation de risque d'hypoglycémie</i>

Annexes 5: Médicaments

Tableau annexe A : Classification des principaux β -bloquants.

β-bloquant	Noms commerciaux	Vasodilatation (mécanisme)
β-bloquants non cardiosélectifs sans ASI		
Carvédilol		alpha1-antagoniste
Nadolol		
Labétalol		alpha1-antagoniste, β2 agoniste
Propranolol		
Tertatolol		
Timolol		
β-bloquants non cardio-sélectifs avec ASI		
Pindolol		
Cartéolol		β2 agoniste
Aténolol		
Bétaxolol		Antagoniste du Ca^{2+}
Bisoprolol		
Métoprolol		
Néбиволol		Vasodilatation modérée (NO-dépendante)
β1-bloquants cardiosélectifs avec ASI		
Céliprolol		alpha1-antagoniste + β2-agoniste + NO
Acébutolol		

Tableau annexe B : Les principaux inhibiteurs calciques.

Groupes	DCI
Dihydropyridines	Amlodipine
	Féلودipine
	Isradipine
	Lacidipine
	Nicardipine
	Nitrendipine
	Lercanidipine
	Manidipine
	Nifédipine
Phénylalkylamines	Vérapamil
Benzodiazépines	Diltiazem

Tableau annexe C : Classification des principaux diurétiques

Classe	DCI et spécialités
Diurétiques de l'anse	Furosémide
	Bumétanide
	Pirétanide
Diurétiques thiazidiques et apparentés	Hydrochlorothiazide
	Ciclétanine
	Indapamide
Diurétiques anti aldostérones et épargneurs de potassium	Spirolactone
	Éplérénone
	Canrénoate de potassium
	Amiloride
Associations de diurétiques	Altizide + spironolactone
	Furosémide + Spirolactone
	Methyclothiazide + Triamtérène
	Furosémide + Amiloride
	Hydrochlorothiazide + Amiloride
	Hydrochlorothiazide + Triamtérène

Tableau annexe D : Les différentes classes des antiarythmiques (classification de Vaughan-Williams) leurs effets sur l'ECG et leurs effets indésirables particuliers .

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Principal Effet Cellulaire	diminution de la vitesse de conduction (\downarrow de V_{max}) dans les cellules à réponse rapide	β -bloquants adrénergiques	Allongement de la durée des Potentiels d'Action (PA) Augmentation des périodes réfractaires (surtout pour les cellules à réponse rapide)	- Inhibition Calcique -Augmentation des périodes réfractaires (surtout pour les cellules à réponse lente)
Principal Mécanisme de l'Effet	Bloc de INa (canal sodique rapide)	bloc des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques	bloc de IK_R , IK_S et/ou IK_1 (canaux potassiques)	Bloc de ICa_L (canal calcique lent)
Conséquences sur l'ECG	Allongement de QRS (I_c surtout) (\pm Allongement PR)	Allongement de PR, Diminution de la FC	Allongement de QTc (\pm Diminution de la FC)	Allongement de PR, Diminution de la FC
Profil des Effets Indésirables Cardiaques	- Arythmogénicité: Tachycardie / flutters (mais pas de torsades de pointes) - Inotropisme négatif - Bloc de conduction Hissien ou Intraventriculaire (QRS large) - Dysfonction sinusale -Augmentation des seuils de stimulation par les pacemakers et des seuils de défibrillation	- Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire - Inotropisme négatif	Arythmogénicité : Torsades de Pointes	- Bradycardie -Bloc auriculo-ventriculaire - Inotropisme négatif

Tableau annexe E : Les types d'Héparines existants

	Mécanisme d'action	Médicament
Héparine non fractionnée	Inhibition des facteurs IIa et Xa [anti-Xa / anti-IIa] ~ 1	Héparine calcique Héparine sodique
Héparines de bas poids moléculaire	Inhibition des facteurs IIa et Xa [anti-Xa / anti-IIa] ~ 2-4	Daltéparine Enoxaparine Nadroparine Tinzaparine

Tableau annexe F : Les classes thérapeutiques ayant une indication comme *Hypolipémiants*.

Classe médicamenteuse	DCI
Résines échangeuses d'ions	Colestyramine
Fibrates	Bézafibrate Ciprofibrate Fénofibrate Gemfibrozil
Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase	Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Simvastatine Rosuvastatine
Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol	Ezetimibe Ezetimibe + simvastatine Ezetimibe + atorvastatine
Huiles de poisson	Oméga 3 Polyinsaturés

Tableau annexe G : Les Antipsychotiques (Neuroleptiques) existants

Substances	Nom du chef de file
PHÉNOTHIAZINES	Chlorpromazine
BUTYROPHÉNONES	Halopéridol
BENZAMIDES	Sulpiride
THIOXANTHÈNES	Flupentixol
BENZODIAZÉPINES	Clozapine
DIAZEPINES	Olanzapine
DIBENZO-OXAZÉPINES	Loxapine
DIPHENYL PIPERIDINES	Pimozide
BENZISOXAZOLES	Rispéridone
AUTRES	Aripiprazole

Tableau annexe H : Les principales familles des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Dénomination Commune Internationale	Famille chimique
Indométacine	Indoliques
Diclofénac Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Naproxène	Arylcarboxyliques
Acide niflumique Acide méfénamique	Fénamates
Piroxicam Meloxicam	Oxicams
Nimésulide	Sulfonalidine
Célécoxib	Inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 ou Coxibs

Tableau annexe I : Les différents glucocorticoïdes administrés par voie orale ou parentérale.

Glucocorticoïde	Durée d'action
Hydrocortisone (=cortisol)	Courte
Cortisone	Courte
Prednisone	Intermédiaire
Prednisolone	Intermédiaire
Méthylprednisolone	Intermédiaire
Triamcinolone	Intermédiaire
Bétaméthasone	Prolongée
Dexaméthasone	Prolongée
Cortivazol*	Prolongée

Tableau annexe J : Comparaison entre les différents antidiabétiques oraux.

Classe	Molécules	Cible moléculaire (organe)	Effets princeps	Avantages	Inconvénients
Biguanides	Metformine	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose	Longue expérience Pas d'hypo Pas de prise de poids Faible coût	Intolérance digestive- Risque d'acidose lactique
Sulfamides hypoglycémisants	Gliclazide Glimépiride Glipizide	Canaux potassiques(pancréas)	Augmentation de l'insulinosécrétion	Longue expérience- Faible coût	Risque d'hypo- Prise de poids
Glinides	Répaglinide	Canaux potassiques(pancréas)	Augmentation de l'insulinosécrétion	Action rapide et courte	Risque d'hypo (moindre que sulfamides hypoglycémisants)
Inhibiteurs des α-glucosidases	Acarbose miglitol	Alpha-glucosidases (intestin)	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucide	Pas d'hypo- Pas de prise de poids	intolérance digestive- Efficacité plus faible
Thiazolidinediones	•Rosiglitazone •Pioglitazone	PPAR-a(tissu adipeux)	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypo Meilleure durabilité Protection CV	Prise de poids- Risque d'insuffisance cardiaque- Fractures osseuses- Cancer de vessie
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Sitagliptine Vildagliptine	Enzyme DPP-4(ubiquitaire)	Potentialisation de l'insulinosécrétion Inhibition de la sécrétion de glucagon	Pas d'hypo Pas de prise de poids Maniabilité- Bonne tolérance	Données de sécurité et de toxicité à long terme limitées. Coût plus élevé
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	Canagliflozine Dapagliflozine	Cotransporteurs SGLT2 (rein)	Inhibition de la réabsorption du glucose (glycosurie)	Pas d'hypos- Perte de poids- Baisse de PA	Coût plus élevé- Infections urogénitales- Déplétion volémique
<p>DPP-4 : dipeptidyl peptidase IV ; SGLT2 : co-transporteurs sodium-glucose de type 2 ; AMPK : AMP-activated protein kinase ; PPAR-a : peroxisome proliferator-activated receptor gamma ; UKPDS : United Kingdom prospective diabetes study ; hypos : hypoglycémies ; CV : cardiovasculaire, PA : pression artérielle</p>					

Tableau annexe K : principaux sulfamides hypoglycémisants

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (h)
Glibenclamide	Diabenil®	Cp 2,5 ou 5 mg	Personne de plus de 65 ans ou fragilisée : dose initiale de 1,25 mg/jour, puis adaptation de la posologie en fonction de la glycémie, en respectant des paliers d'au moins 7 jours	5 à 10
Gliclazide	Diamicon® ® diafag®	Cp 1m 30 mg Cp 80mg	30 à 120 mg en une seule prise orale/jour, au cours d'un repas, à la fin du petit-déjeuner, sans croquer ni écraser les comprimés	12 à 20
Glimepiride	Amarel®	Cp a 1, 2, 3, 4 ou 6mg	Dose initiale de 1 mg/jour puis adaptation de la posologie en fonction de la glycémie, en respectant des paliers d'au moins 7 jours (dose maximale 6 mg/jour). Les comprimés doivent être avalés sans être écrasés, ni mâchés, ni croqués, avec un liquide, avant ou pendant le premier repas principal	5 à 8
Glipizide	Nazid®	Cp 5mg	Dose initiale de 1 mg/jour puis adaptation de la posologie en fonction de la glycémie, en respectant des paliers d'au moins 7 jours (dose maximale 6 mg/jour). Les comprimés doivent être avalés sans être écrasés, ni mâchés, ni croqués, avec un liquide, avant ou pendant le premier repas principal	2 à 4

Tableau annexe L : Présentation pharmacologique des différentes classes d'antibiotiques par structure chimique commune

β-LACTAMINES		
Pénicillines G et V, sensibles aux pénicillinases	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération (C1G)	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)
Benzylpénicilline (im, iv)	Céfaclor (vo)	Céfépime (im, iv)
Phénoxy méthylpénicilline (vo)	Céfadroxil (vo)	Céfixime (vo)
	Céfalexine (vo)	Céfopérazone (im, iv)

	Céfalotine (im, iv) Céfapirine (im, iv) Céfatrizine (vo) Céfazoline (im, iv) Céfradine (vo)	Céfotaxime (im, iv) Céfotétan (im, iv) Céfotiam (vo) Cefpirome (iv) Cefpodoxime (vo) Cefsulodine (im, iv) Ceftazidime (im, iv) Ceftizoxime (im, iv) Ceftriaxone (im, iv)
Pénicillines M, résistantes aux pénicillinases	Céphalosporines de 2 ^{ème} génération (C2G)	Autres β-lactamines
Cloxacilline (vo, im, iv) Oxacilline (vo, im, iv)	Céfamandole (im, iv) Céfoxitine (iv) Céfuroxime (vo, im, iv)	Aztréonam (im, iv) Imipénem + cilastatine (iv) Méropénem (iv)
Pénicillines A (à spectre élargi)	Pénicillines anti pyocyaniques	ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES Glycopeptides et divers
Amoxicilline (vo, im, iv) Amoxicilline + acide clavulanique (vo, iv) Ampicilline (vo, im, iv) Ampicilline + sulbactam (im, iv) Bacampicilline (vo) Pivampicilline (vo)	Ticarcilline (im, iv) Ticarcilline + acide clavulanique (iv) Mezlocilline (iv) Pipéracilline (im, iv) Pipéracilline + tazobactam (iv)	Teicoplanine (im, iv) Vancomycine (vo, iv) Acide fusidique (vo, iv) Fosfomycine (iv)
AMINOSIDES	FLUOROQUINOLONES	MACROLIDES et apparentés
Amikacine (im, iv) Gentamicine (im, iv) Isépanamicine (im, iv) Nétilmicine (im, iv) Spectinomycine (im, iv) Tobramycine (im, iv)	Ciprofloxacine (vo, iv) Lévofloxacine (vo, iv) Moxifloxacine (vo) Ofloxacine (vo, iv) Péfloxacine (iv)	Azithromycine (vo) Clarithromycine (vo) Dirithromycine (vo) Erythromycine (vo, iv) Josamycine (vo) Midécamycine (vo)
CYCLINES	IMIDAZOLES	

Doxycycline (vo, iv)	Métronidazole (vo, iv)	Roxithromycine (vo)
Lymécycline (vo)	Ornidazole (iv)	Spiramycine (vo, iv)
Métacycline (vo)	Tinidazole (vo)	Clindamycine (vo, im, iv)
Minocycline (vo)		Lincomycine (vo, im, iv)
Oxytétracycline (vo)		Pristinamycine (vo)
		Quinupristine + dalfopristine (iv)
		Télithromycine (vo)
SULFAMIDES	DIVERS	ANTITUBERCULEUX
Sulfadiazine (vo)	Thiamphénicol (im, iv)	Ethambutol (vo); Isoniazide (vo, im, iv) ; Pyrazinamide (vo);
Sulfaméthoxazole	Colistine (im, iv)	Rifabutine (vo); Rifampicine (vo, iv) ; Streptomycine (im, iv)
+Triméthoprime	Linézolide (vo, iv)	
ou Cotrimoxazole (vo, iv)		

Tableau annexe M : Principales hormones thyroïdiennes de synthèse disponibles

DCI (spécialités)	Hormone substituée	Formes et dosages
Lévothyroxine (Lévothyrox®, génériques)	T4	Cp à 25, 50, 75, 100, µg

ANNEXES 06 :Pharmacovigilance

Méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

1. Score d'informativité (NI)

Le niveau d'information des données disponibles constitue l'une des difficultés dans l'interprétation et l'exploitation du score final d'imputabilité. Le niveau d'informativité(NI) est classé en trois catégories **NI0**, **NI1** et **NI2** en fonction des informations disponibles, elles-mêmes définies telles que :

A : délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament

B : notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

Ainsi, **NI0** correspond à la situation où ni a ni b ne seront renseignés.

NI1 verrait soit A soit B renseigné.

NI2 correspond à la situation où à la fois A et B seraient renseignés.

2. Imputabilité intrinsèque(I)

L'imputabilité intrinsèque(I) repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques(c) et sémiologiques(s).

Elle repose sur la combinaison de ces deux critères vis à vis du couple effet indésirable médicament considéré.

Cependant, cette nouvelle méthode d'imputabilité propose une imputabilité intrinsèque(I) plus discriminante, avec une définition précise des critères chronologiques(C) et sémiologiques(S) et une séparation des différentes situations permettant d'obtenir un score affiné.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						Incompatible
	Suggestive			Compatible(ni suggestif ni incompatible)			
Evolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
«Suggestive» : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
«Non concluante» : -Lésions irréversibles ou décès - Evolution inconnue - Recul insuffisant après arrêt du médicament - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
«Non suggestive» : -Absence de régression de manifestation de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. -Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 7 : Table de décision des critères chronologiques(C), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll : Thérapie (6)

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple E/I/M	Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple E/I/M	Nisémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé						
	*Evocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés.								
Autre cause non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable(L) du couple E/I/M ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherché (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Tableau 8- table de décision des critères sémiologiques(S), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll : Thérapie 6

3. Score d'imputabilité intrinsèque(I)

On retrouve dans cette méthode un nouveau calcul du score d'imputabilité intrinsèque, élargi à 7 niveaux de I0 à I6 et s'exprimant de façon graduée sans dénomination qui étaient autrefois sources de confusion avec les autres méthodes d'imputabilité utilisant les mêmes adjectifs

Combinaison des scores chronologique intrinsèque et sémiologique	Score d'imputabilité
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2 ou C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3 ou C3S1	I4
C2S3 ou C3S2	I5
C3S3	I6

Tableau 9 :Score d'imputabilité intrinsèque(I), d'après Armone Y ; Bidault I ; Dutertre J.P ; et coll :
Thérapie 6

4. Imputabilité extrinsèque(B)

Cette nouvelle classification s'étale de B4 à B1, comme suit :

- **B4** : L'effet est attendu, c'est un effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit(RCP).
- **B3** : L'effet est référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de références (Martindale, Meyler's side effect of drugs...) et/ou des bases de données comme Embase ou Medline.
- **B2** : L'effet a été publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales).
- **B1** : L'effet n'a pas été publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Le niveau **B0**, correspondant à une analyse bibliographique exhaustive négative a été supprimé devant l'impossibilité pratique d'accéder à toutes les sources de documentation permettant d'aboutir à la cotation B0.

Evaluation des manifestations post vaccinales

Évaluation du lien de causalité des manifestations post-vaccinales indésirables: liste de contrôle (enquête)

I. Des données solides étayent-elles d'autres causes?					
	O	N	Inc.	SO	observations
Un examen clinique ou des examens de laboratoire sur le patient confirment-ils une autre cause ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
* Y a-t-il un lien de causalité connu avec le vaccin ou la vaccination?					
<i>Produit(s) vaccinal(aux)</i>					
Trouve-t-on dans la littérature des données indiquant que ce(s) vaccin(s) pourrai(en)t causer la manifestation rapportée même s'il(s) étai(en)t administré(s) correctement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Un test spécifique a-t-il mis en cause le vaccin ou l'un ou l'autre des ingrédients ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Erreur de vaccination</i>					
Y a-t-il eu erreur de prescription ou non-respect des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple utilisation au-delà de la date de péremption, mauvais sujet vacciné, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le vaccin administré (ou l'un de ses ingrédients) était-il non stérile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Les caractéristiques physiques du produit (couleur, turbidité, présence de substances exogènes, etc.) étaient-elles anormales au moment de l'administration ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le vaccinateur a-t-il commis une erreur dans la reconstitution ou la préparation du vaccin (par exemple mauvais produit ou mauvais diluant, mélange incorrect, remplissage inadéquat de la seringue, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Y a-t-il eu une erreur dans la manipulation du vaccin (par exemple rupture de la chaîne du froid durant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (par exemple erreur dans la dose, le site ou la voie d'administration, la taille de l'aiguille, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Anxiété à l'égard de la vaccination</i>					
La manifestation pourrait-elle être due à l'anxiété à l'égard de la vaccination (dans le cas, par exemple, d'un épisode vasovagal, d'une hyperventilation ou d'un trouble associé au stress) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

II. (Déroulement dans le temps) En cas de réponse affirmative («Oui») à une question quelconque de la section II : la manifestation est-elle survenue dans la période de temps où le risque était accru?					
La manifestation est-elle survenue dans un délai approprié suivant l'administration du vaccin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Des données solides réfutent-elles l'existence d'un lien de causalité?					
Des données solides réfutent-elles l'existence d'un lien de causalité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Autres facteurs de classification					
La manifestation pourrait-elle survenir indépendamment de la vaccination (taux de base) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
La manifestation pourrait-elle traduire une autre affection ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Une manifestation comparable est-elle déjà survenue après une dose d'un vaccin similaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Y a-t-il eu avant la manifestation une exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Une pathologie aiguë a-t-elle précédé la manifestation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
La manifestation est-elle survenue dans le passé indépendamment de la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Est-il biologiquement plausible que le vaccin soit à l'origine de la manifestation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bibliographie

1. Journal "Le Monde" « Le nombre de seniors en progression partout dans le monde » article 18 juin 2019 .
2. Statistique de la Banque mondiale des données - Calculé depuis la Pyramide d'âge de la population Algérienne, donnees.banquemondiale.org
3. Robine J-M, Cambois E. Les espérances de vie en bonne santé des Européens. Popul Soc. 2013;(499).
4. Le Pape A, Sermet A. La polyopathie des personnes âgées prise en charge à domicile. CREDES. Congrès "Soigner à domicile": 11 et 12/10/1996; Paris : SCRIPTA
5. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med. 2001;161(13):1629-34. [[PubMed](#)]
6. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, De Bellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. J Am Geriatr Soc. 2004;52(8):1349-54. [[PubMed](#)]
7. Petermans J, Samalea Suarez A, Van Hees T. Observance thérapeutique en gériatrie. Rev Médicale Liège. 2010;65:5-6.
8. Bégau B. et al. : Does age increase the risk of adverse drug reaction? . Br. J. Clin. Pharmacol ; 2002; 54 : 548-552 [[PMC Article](#)]
9. Doucet J. et al : Effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. La presse médicale ; octobre 1999 ; 28 (32) : 1789-1793 [[ScienceDirect](#)]
10. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1991;114(11):956-66 [[PubMed](#)]

11. OMS Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. WHO World Report 2015.
12. Dagmar Soleymani, Gilles Berrut et Arnaud Campéon, direction de la prévention et de la promotion de la santé, Promouvoir la participation sociale des personnes âgées, Santé publique France ,Mars 2018 / Numéro 443.
13. Haute Autorité de Santé - Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires. Note méthodologique et synthèse documentaire Mars 2015.
14. HAS, Service évaluation économique et santé publique - Argumentaire Repérage et évaluation des facteurs de risque de dépression chez les seniors de 55 ans et plus article L.161-39 Décembre 2014.
15. l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé "Mise au point pour prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé " [[article](#)]
16. Claude Jeandel, Marc Bonnel, Collectif - Livre blanc de la gériatrie française - Gériatrie 2004 Livre-blanc-de-la-gériatrie-modifié.pdf
17. Nicolas Sirven, Yann Bourgueil - La prévention de la perte d'autonomie; Séminaire de l'Université Paris Descartes,avec l'Irdes à Paris le 7 mars 2014
18. Haute Autorité de Santé - OUTIL D'AMÉLIORATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES Mis en ligne [le 04 juin 2015](#)
19. Penser la gériatrie : le 1 + 2 + 3 de Bouchon JP. 1 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Rev Prat Méd Gén 1984 ; 34 : 888.
20. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. Age a. Ageing. 1997 Jul 1;26(4):315 [[Pubmed](#)]

21. La fragilité : les enseignements de l'étude de la cohorte SAFEs et les perspectives d'avenir en matière de recherche. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatrie Vieil*. 2011 Jun 1;9(2):135–49.
22. Institut national des statistiques et des études économiques - Personnes âgées dépendantes [[Article](#)] le 19 Février 2014.
23. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre), Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), Le site officiel de l'administration française, "[Qu'est-ce que la grille Aggir](#)"
24. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129–38.
25. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M156. [[Pubmed](#)]
26. K Rockwood et al A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):205–6. [[Pubmed](#)]
27. K Rockwood et al A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J*. 2005 Aug 30;173(5):489–95 [[Pubmed](#)]
28. [Brigitte Santos-Eggimann](#) et al Prevalence of Frailty in Middle Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries (SHARE). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jun 1;64A(6):675–81 [[Pubmed](#)]
29. Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996;271:H1215–28. [[Pubmed](#)]

30. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560–8. [[Pubmed](#)]
31. Bouman LN, Jongsma HJ. Structure and function of the sino-atrial node: a review. *Eur Heart J* 1986;7:94–104. [[Pubmed](#)]
32. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992;263:H798–803. [[Pubmed](#)]
33. Stratton JR. Effects of age and gender on the cardiovascular responses to isoproterenol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:B401–3. [[Pubmed](#)]
34. Kerckhoffs DA, Blaak EE, Van Baak MA. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *Am J Physiol* 1998;274:E1075–9 [[Pubmed](#)]
35. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994;89:1648–55. [[Pubmed](#)]
36. Mari D, Mannucci PM, Coppola R. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;85:3144–9. [[Pubmed](#)]
37. Kurachi S, Deyashiki Y, Takeshita J. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX. *Science* 1999;285:739–43. [[Pubmed](#)]
38. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997;97:775–84. [[Pubmed](#)]
39. Gramiccioni C, Carpagnano GE, Spanevello A, Turchiarelli V, Cagnazzo MG, Foschino Barbaro MP. Airways oxidative stress, lung function and cognitive impairment in aging. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;73:5–11. [[Pubmed](#)]

40. Erskine RJ, Murphy PJ, Langton JA. Effect of age on the sensitivity of upper airway reflexes. *Br J Anaesth* 1993;70:574–5. [[Pubmed](#)]
41. J. Duchateau, Immunosénescence et poumon, *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 21, Issue 5, Part 3, 2004, Pages 81-87, ISSN 0761-8425.
42. Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;45:243–53. [[Pubmed](#)]
43. de Leeuw P. Renal function in the elderly: results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991;90(Suppl. 3a), 45S-49S. [[Pubmed](#)]
44. Chan KW, Leung CY, Chan CW. Age-related glomerular sclerosis: baseline values in Hong Kong. *Pathology* 1990;22:177–80. [[Pubmed](#)]
45. Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest* 1994;94:1823–9. [[Pubmed](#)]
46. Davidson YS, Fotheringham AP, Davies I. Age-related post receptor mechanisms: changes in adenylate cyclase but not phosphodiesterase in isolated mouse renal medullary collecting ducts. *Exp Gerontol* 1995;30:594–604. [[Pubmed](#)]
47. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991;229:131–4. [[Pubmed](#)]
48. Morgan D, May P. Age-related changes in synaptic neurochemistry. In: Schneider EL, Rowe JW, editors. *Handbook of the biology of aging*. New York: Academic Press; 1990. p. 219–54.
49. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994;7:536–40 [[Pubmed](#)]

50. Mishizen A, Ikonovic M, Armstrong D. Glutamate receptors in aging and Alzheimer's disease. In: Hof P, Mobbs CV, editors. Functional neurobiology of aging. New York : Academic Press; 2001. p. 283–314.
51. Gély-Nargeot MC, Mure C, Guérin-Langlois C, Martin K, Descours I. Effet du vieillissement cognitif sur les performances mnésiques. *Presse Med* 2000;29:849–57.
52. Chen M, Halter JB, Porte D. The role of dietary carbohydrate in the decrease glucose tolerance in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:417–24. [[Pubmed](#)]
53. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as an independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40:44–51. [[Pubmed](#)]
54. Collins KJ, Exton-Smith AN. Thermal homeostasis in old age? *J Am Geriatr Soc* 1983;31:519–24. [[Pubmed](#)] 1983 Henderson Award Lecture.
55. Minson CT, Wladkowski SL, Cardell AF. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *J Appl Physiol* 1998;84:1323–32 [[Pubmed](#)]
56. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Javier Nieto F, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128:750–8. [[Pubmed](#)]
57. Appollonio I, Carabellese C, Frattola A, et al. Influence of dental status on dietary intake and survival in community-dwelling elderly subjects. *Age & Ageing* 1997; 26: 445-56 [[Pubmed](#)]
58. Dormenval V, Budtz-Jorgensen, Mojon P, et al. Associations between malnutrition, poor general health and oral dryness in hospitalized elderly patients. *Age & Ageing*, 1998; 27: 123- 8 [[Pubmed](#)]
59. Fontijn-Tekamp FA, Van't Hof MA, Slagter AP, et al. The state of dentition in relation to nutrition in elderly Europeans in the SENECA study of 1993. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996; 50 (2): 117-22 [[Pubmed](#)]

60. Ghezzi EM, Ship JA. Systemic diseases and their treatments in the elderly: impact on oral health . J. Public Health Dent. 2000; 60: 289-96 [[Pubmed](#)]
61. Salles N. Is the stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:805–19. [[Pubmed](#)]
62. Thomson AB. Small intestinal disorders in the elderly. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:861–74. [[Pubmed](#)]
63. Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation. Drugs & Aging 1999; 15: 103-16 [[Pubmed](#)]
64. Bannister JJ, Abouzekry L, Read NW. Effects of aging on anorectal function. Gut 1987 ; 28 : 353-7. [[Pubmed](#)]
65. Barrett JA, Brocklehurst JC, Kiff E, Ferguson G, Faragher EB. Anal function in geriatric patients with faecal incontinence. Gut 1989 ; 30 : 1244-51. [[Pubmed](#)]
66. Pemberton JH. Anorectal and pelvic floor disorders : Putting physiology into practice. J Gastroenterol Hepatol 1990 ; suppl. 1 : 127-43. [[Pubmed](#)]
67. Mc Hugh SM, Diamant NE. Effect of age, gender and parity on anal canal pressures. Dig Dis Sci 1987 ; 32 : 726-36. [[Pubmed](#)]
68. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. J Clin Invest 2006;116:1186–94. [[Pubmed](#)]
69. Cherin P. Effet du vieillissement sur les muscles : la sarcopénie. Med Longevite 2009;1:26–30. [[ScienceDirect](#)]
70. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, de Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. Aging Clin Exp Res 2014;26:137–46 [[Pubmed](#)]

71. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. 2010;39:412–23. [[Pubmed](#)]
72. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. Science 1996;273:70–4. [[Pubmed](#)]
73. Robertson RG, Montagnini M. Geriatric failure to thrive. Am Fam Physician 2004;70:343-50.
74. Phillips PA, Johnston CI, Gray L. Disturbed fluid and electrolyte homeostasis following dehydration in elderly people. Age & Ageing 1993;22:S26-33 [[Pubmed](#)]
75. Lubran M. Renal function in the elderly. Ann Clin Lab Sci 1995;25:122-33 [[Pubmed](#)]
76. Rowe JW, Shock NW, De Fronzo R. The influence of age on the renal response to water deprivation on man. Nephron 1976; 17:276-8 [[Pubmed](#)]
77. Schoeller D.A. Changes in total body water with age. Am J Clin Nutr. 1989 ; 50 : 1176 - 81 [[Pubmed](#)]
78. Cusack B. Pharmacokinetics in older persons. Am J Ger Pharmacother 2004;2:274-302. [[Pubmed](#)]
79. Wynne H. Drug metabolism and ageing. J Brit Menopause Soc 2005;11:51-6. [[Pubmed](#)]
80. Bebia Z, Bush S, Wilson J, et al. Bioequivalence revisited : Influence of age and sex on CYP enzymes. Clin Pharmacol Ther 2004;76:618-27.
81. Wilcock , Thomas J, Frisby J, et al. Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative care centres: A multicentre audit. Br J Clin Pharmacol 2005;60:326-9. [[Pubmed](#)]

82. Lee JS, Kwok T, Leung P, Woo J. Medical illnesses are more important than medications as risk factors of falls in older community dwellers? A cross-sectional study. 2006;35:246-51. [[Pubmed](#)]
83. Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Brit Menopause Soc* 2005;11:51-6. [[Pubmed](#)]
84. Illich I. *Medical Nemesis: Expropriation of Health*. United States: Random House; 1975.
85. WHO. Technical Report No. 498: International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Geneva, Switzerland: WHO; 1972.
86. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200–5. [[PubMed](#)]
87. WHO. International Drug Monitoring: The Role of the Hospital. Technical Report Series No. 425. Switzerland, Geneva: WHO; 1996
88. Krishnan NR, Kasthuri AS. Iatrogenic disorders. *MJAFI*. 2005;61:2–6. [PMCID: PMC4923397] [[PubMed](#): 27407693]
89. Singh S, Shakti GK, Arya S, Sharma DK, Aggarwal V. Adverse drug reaction policy in a tertiary care hospital. *Int J Res Found Hosp Healthc Adm*. 2015;3:41–7.
90. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, editors. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson, DL 2012; 2012. xxxix+1296.
91. BRENNAN T.A., LEAPE L.L., LAIRD N.M. et al. — Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study

- I. New. Engl. J. Med ., 1991, 324 , 370-376 [[Article](#)]
92. JAHNIGEN D., HANLON C., LAXSON L., LAFORCE F.M. — Iatrogenic disease in hospitalized elderly veterans. *J. Am. Ger. Soc .*, 1982, 30 (6), 387-390. [[Pubmed](#)]
93. JH Gurwitz et al , Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107–16 [[Pubmed](#)]
94. Marlène Monégat et Catherine Sermet, Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). La polymédication 2014 [[Article](#)]
95. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as a contributing factor for hospital admission:cross sectional study. *BMJ*. 25 oct 1997;315(7115):1057-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Gaal S, Verstappen W, Wolters R, Lankveld H, van Weel C, Wensing M. Prevalence and consequences of patient safety incidents in general practice in the Netherlands: a retrospective medical record review study. *Implement Sci IS*. 6 avr 2011;6:37. [[Pubmed](#)]
97. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions - A pubmed based search. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc*. janv 2015;23(1):1-8. [[Pubmed](#)]
98. Manoj K. Mudigubba , Yogananda Rajashekar Achari and Saurabh Dahiya RISK FACTORS ASSOCIATED WITH ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS Department of Pharmacy Practice , SJM College of Pharmacy,, Karnataka, India. School of Pharmacy, Lingaya's University,Haryana, India. [[Article](#)]

99. Legrain S. et al. Consommation médicamenteuse, prescription, iatrogénie et observance chez le sujet âgé. HAS, 2005
100. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. [Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool]. Rev Saude Publica. déc 2013;47(6):1102-11. [[Pubmed](#)]
101. Poidevin A, Egard M, Guiot P, Kuteifan K. [Iatrogenic events: a significant cause of admission in intensive care units]. Ann Fr Anesth Reanim. oct 2014;33(9-10):503-7. [[Pubmed](#)]
102. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. BMJ. 15 avr 2000;320(7241):1036. [[NCBI PCM Article](#)]
103. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. Br J Clin Pharmacol. août 2014;78(2):202-17. [[Pubmed](#)]
104. Weiss AJ, Elixhauser A. Characteristics of Adverse Drug Events Originating During the Hospital Stay, 2011: Statistical Brief #164. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [[NCBI PMC Internet](#)]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006
105. Lazarovici C. Iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé. Rev Prat - Médecine générale. 24 nov 2009;(830):748.9.
106. Ndiaye P1, Tal-Dia A, Diedhiou A, Juergens-Behr A, Lemort JP. Self-treatment of fever in the northern district of Dakar, Senegal. Med Trop. 2006; 66(1):74-8. [[Pubmed](#)]
107. Jonville B A P, Autret E. Erreurs d'utilisation des médicaments chez l'enfant. Rev Prescrire. 1995;15 (152): 435- 437.

108. Guiguemdé TR, Gbary AR, Ouedraogo JB, Gayibor A, Lamizana L, Maiga AS, Boureima HS, Comlanvi CE, Faye O, Niang SD. Current aspects of malarial chemoresistance of subjects West Africa [[Pubmed](#)]
109. DRESS, L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France, [[Article](#)]
110. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Round-table on Health Care Quality. JAMA. 16 sept 1998;280(11):1000-5. [[Pubmed](#)]
111. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Paris: GTNDO; 2003 PMSA, HAS
112. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 1991;151(9):1825-32. [[Pubmed](#)]
113. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163(22):2716-24. [[Pubmed](#)]
114. Le site officiel du Vidal
115. Le site officiel du collège national de pharmacologie médical (Français)
116. Applications Médicaments en Algérie , 360 °.
117. Perspectives Politiques de l'OMS sur les médicaments, Chapitre No.9 Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments OMS, I.S.D.B, Octobre 2004.

118. Guide de Pharmacovigilance CNPM version 2020
119. Guide du Centre National Algerien de Pharmacovigilance Et De Matérovigilance Professeur Abdelkader Helali, site officiel cnpm.org.dz 2018
120. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf. janv* 2012;35 Suppl 1:29-45. [[Pubmed](#)]
121. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as a cause for admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329: 15-9. (3 July.) [[PMC article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
122. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*. 15 avr 2000;320(7241):1036. [[Article PMC](#)]
123. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 3 févr 2004;170(3):345-9. [[Pubmed](#)].
124. Chen Y-C, Huang H-H, Fan J-S, Chen M-H, Hsu T-F, Yen DH-T, et al. Comparing characteristics of adverse drug events between older and younger adults presenting to a Taiwan emergency department. *Medicine (Baltimore)*. févr 2015;94(7):e547 [[Pubmed](#)]
125. Cunningham G, Dodd TRP, Grant DJ, McMurdo M, Richards RME. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*. 1997;26:375–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Pazienza AM, Pepe G, Colusso AM, Pacilli L, Pilotto A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug

- reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31:545–56. [[PubMed](#)] ,
127. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:201–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Avorn J, Shrank WH. Adverse drug reactions in elderly people: A substantial cause of preventable illness. *BMJ.* 2008;336(7650):956–957 [[Pubmed](#)]
129. De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* juin 2008;17(3):216-23. [[Pubmed](#)]
130. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, Lee M, White K, LaPrino J, Erramuspe-Mainard J, DeFlorio M, Gavendo L, Auger J, Bates DW. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med.* 2005;**118**:251–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;**63**:136–47. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon J-L, et al. [Medicinal iatrogenics in hospitals. A survey on a given day]. *Presse Med.* 2003 Apr 26;32(15):683-8. [[Pubmed](#)]
133. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

134. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, de Rooij SEJA. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging.* 2012;29:691–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. DREES. Enquête ENEIS : les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004 [[Internet](#)].
137. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care.* août 2003;12(4):280-5. [[Pubmed](#)]
138. Atiqi R, van Bommel E, Cleophas TJ, Zwinderman AH. Prevalence of iatrogenic admissions to the Departments of Medicine/Cardiology/Pulmonology in a 1,250 bed general hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(8):517–524 [[Pubmed](#)]
139. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, et al. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2010;181(2):134-42. [[Pubmed](#)]
140. Fauchais AL, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T et al. [Iatrogénie chez le sujet âgé dans un service de post urgences: Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois]. *Rev Med Interne.* 2006 May;27(5):375-81. [[Pubmed](#)]
141. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ.* 18 mars 2000;320(7237):741-4. [[Pubmed](#)]

142. Hogan H, Healey F, Neale G, Thomson R, Vincent C, Black N. Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals: a retrospective case record review study. *BMJ Qual Saf.* sept 2012;21(9):737-45 [[PubMed](#)]
143. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, Colusso AM, Pacilli L, Pilotto A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31:545–56. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Tischa J M van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G, Sterke CS, Petrovic M. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing.* 2014;43:20–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Hubbard R, O’Mahony MS, Woodhouse K. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;69:319–26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med.* 2006;166:605–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. The American Geriatrics Society. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616–31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72–83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry on Prescribing Practices. *Arch Intern Med.* 2000;160:2741–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

150. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, Rochon PA. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008;23:451–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]