

Académie nationale de Pharmacie

PERSONNES ÂGÉES ET MÉDICAMENTS

RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

Président de la République

juin 2005

Message du Président de la République à l'occasion du Bicentenaire de l'Académie nationale de Pharmacie

Monsieur le Président,
Mesdames, Messieurs,

Je suis très heureux de m'associer à la commémoration du bicentenaire de l'Académie nationale de Pharmacie.

Depuis la création par Parmentier et Vauquelin de la Société de Pharmacie de Paris, les membres de votre prestigieuse institution ont apporté une contribution décisive aux progrès remarquables de la chimie, de la biologie et de la thérapeutique. Votre Académie, qui a publié et diffusé les travaux de vos illustres prédécesseurs, peut s'enorgueillir d'avoir favorisé la découverte d'une gamme très riche de substances chimiques et de principes actifs médicamenteux. Ils ont fait reculer la souffrance et la maladie et demeurent au cœur de la pharmacopée moderne.

Par les débats scientifiques, juridiques et éthiques auxquels elle se consacre désormais, l'Académie nationale de Pharmacie fait partager les avancées des connaissances scientifiques au plus grand nombre.

En irriguant de ses compétences et de sa sagesse de nombreuses instances officielles, elle contribue à éclairer les décisions des pouvoirs publics dans les domaines de la santé publique et de la sécurité sanitaire.

Je rends hommage à son dynamisme ainsi qu'à sa volonté de toujours placer son autorité scientifique et morale au service de la santé de nos concitoyens.

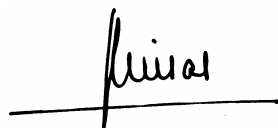
Pour son bicentenaire, je forme le vœu que votre Académie demeure ce lieu de mémoire et de savoir résolument tourné vers l'avenir.

Trois thèmes me paraissent justifier une réflexion approfondie de l'Académie aujourd'hui. Je pense d'abord à la lutte contre la douleur. Grâce à une meilleure prise de conscience collective et aux efforts conjugués des professionnels de santé, elle a accompli, ces dernières années, de grands progrès. Néanmoins, la douleur des enfants m'apparaît encore insuffisamment prise en charge, notamment par insuffisance de thérapeutiques adaptées.

Je veux insister également sur la situation des nombreuses personnes atteintes de maladies orphelines. Le Gouvernement prépare un plan stratégique de santé publique destiné à améliorer la recherche et les traitements. Votre contribution à ces travaux sera précieuse.

Enfin, le vieillissement de la population appelle une **réflexion approfondie sur les prescriptions, l'observance des traitements, l'adaptation des médicaments au métabolisme des personnes âgées** ainsi que **sur les conséquences des interactions médicamenteuses**. Riche de son expérience, l'Académie nationale de Pharmacie dispose de la diversité des compétences nécessaire à des travaux de qualité en la matière. Les pouvoirs publics seront très attentifs à ses propositions.

Je vous remercie.



Jacques Chirac

SOMMAIRE

PRÉSENTATION DU RAPPORT	2
RECOMMANDATIONS	4
RAPPORT	
<i>Personnes âgées et Médicaments</i>	5
1. ANALYSE DE LA SITUATION	6
2. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES	10
3. EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTIVITÉ ET LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS	14
4. PROBLÈMES ACTUELS	21
5. LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS CHEZ LEZ PERSONNES ÂGÉES	23
6. CONCLUSION	27
BIBLIOGRAPHIE	30
COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION	32
TABLE DES MATIÈRES	33

PRÉSENTATION DU RAPPORT

Pour répondre à l'invitation du Président de la République demandant de mener une réflexion approfondie sur la prise en compte des particularités des personnes âgées quant « à la prescription, l'observance des traitements, l'adaptation des médicaments et les conséquences des interactions médicamenteuses », l'Académie nationale de Pharmacie a élaboré le présent Rapport qu'elle conclut par quelques recommandations.

Le vieillissement de la population, s'il entraîne un accroissement du nombre des personnes âgées, augmente aussi les besoins de chacune d'elles en médicaments. En effet, avec l'âge apparaît souvent une polypathologie chronique, conduisant à une consommation accrue de médicaments mais pouvant aussi induire ou majorer leurs effets indésirables. Cette iatrogénie a des origines diverses, liées soit aux altérations des principales fonctions physiologiques entraînant une plus grande vulnérabilité du sujet âgé, soit au mauvais usage des médicaments.

1. Le rapport analyse les effets du vieillissement sur les principales fonctions physiologiques au niveau des organes comme au niveau cellulaire, effets qui entraînent des modifications de l'activité des médicaments, de leur pharmacocinétique et de leur tolérance. De plus, la fréquente polypathologie rend nécessaire, chaque jour, l'administration simultanée de plusieurs médicaments dont les interactions peuvent modifier l'efficacité et la tolérance de chacun d'eux.

Les bases expérimentales et cliniques de l'efficacité et de la tolérance des médicaments destinés à des sujets âgés ont été généralement extrapolées à partir d'essais ou d'études réalisés sur des sujets ne présentant pas tous les dysfonctionnements liés à l'âge. Très peu de publications ont été, à ce jour, consacrées à des essais reproduisant sur l'animal cette vulnérabilité particulière du sujet âgé vis-à-vis d'un médicament ou d'une association médicamenteuse. De même, au niveau clinique, si des protocoles intégrant uniquement des volontaires âgés sont maintenant plus souvent proposés, ils posent des problèmes particuliers et se heurtent encore à des difficultés de mise en œuvre. Pour les maladies survenant principalement au cours du vieillissement, de grands progrès ont été obtenus pour leur détection et le suivi de leur évolution, mais la recherche pour les traiter reste encore insuffisante et démunie, faute de modèles expérimentaux.

2. Les altérations physiopathologiques liées à l'âge ne sont pas les seuls responsables des effets iatrogéniques. L'inadaptation de certaines formes pharmaceutiques, de leurs présentations ou de leurs notices d'information, la prescription de médications multiples, venant s'ajouter à la fréquente réduction des capacités physiques et intellectuelles de la

personne âgée, conduisent inévitablement à un mauvais usage du médicament et à la survenue d'effets indésirables.

Certaines formes pharmaceutiques telles que comprimés trop petits ou trop gros, comprimés sécables, formes liquides administrées par cuillerées sont particulièrement mal commodes pour une personne âgée. Les formes les mieux adaptées sont des formes à libération prolongée pour réduire le nombre d'administrations quotidiennes, les formes se dispersant rapidement dans la bouche, formes dites orodispersibles, ou les « patchs » assurant une administration par voie transdermique.

La présentation et la dénomination des médicaments prennent chez la personne âgée une importance toute particulière. Habitée à « ses » médicaments, elle est désorientée lorsqu'elle ne les reconnaît plus. C'est un problème quotidien pour le pharmacien d'officine, par exemple lorsqu'il dispense un médicament générique.

Devant les nombreux risques de mauvais usage, les praticiens de santé doivent redoubler de vigilance : les prescripteurs, en limitant autant que faire se peut le nombre de médicaments, en adaptant les posologies, en évitant les associations à risque, les dispensateurs en contrôlant les prescriptions redondantes, les interactions possibles, en alertant le prescripteur en cas d'apparition de symptômes anormaux, en donnant toutes les informations utiles au bon usage et en s'assurant qu'elles sont bien comprises.

Il ressort de ce rapport que la relation entre la personne âgée et le médicament soulève des problèmes réellement spécifiques. Ils concernent autant le développement de médicaments nouveaux, leurs études galéniques et précliniques de tolérance, les études cliniques et la meilleure connaissance de la réactivité de l'organisme âgé, les interactions médicamenteuses, que l'indispensable dialogue concerté des différents personnels de santé avec le patient âgé pour prendre en charge son éducation thérapeutique et son information.

Comme elle le fait pour les autres professions de santé, la gériatrie doit faire l'objet, dans le cursus des études pharmaceutiques, d'un enseignement spécifique couvrant tous les aspects de la relation de la personne âgée avec le médicament.

RECOMMANDATIONS

Considérant l'augmentation du nombre des personnes âgées, lesquelles souffrent souvent de pathologies multiples, leur besoin croissant en médicaments et leur plus grande sensibilité aux risques iatrogéniques, et consciente de la nécessité de prendre en compte de façon spécifique la relation de la personne âgée avec le médicament,

Constatant l'insuffisance de la recherche en gériatrie dans la mesure où il n'y a que peu de médicaments spécifiquement étudiés et adaptés au sujet âgé, où les modèles animaux sont pratiquement inexistantes, où les essais cliniques sont rares,

Constatant également l'insuffisance de la formation des praticiens de santé dans le domaine particulier de la gériatrie,

l'Académie nationale de Pharmacie recommande :

1. une meilleure adaptation des médicaments aux besoins du sujet âgé, avec sa traduction réglementaire, en considérant la substance active, la forme pharmaceutique, la présentation et la facilité d'emploi ;
2. le développement de structures de recherche pré-clinique et clinique en gériatrie dans le secteur public et dans l'industrie pharmaceutique, supposant que soient mis au point des modèles expérimentaux spécifiques et que soient mises en œuvre des études cliniques portant spécifiquement sur le sujet âgé ;
3. une vigilance accrue du prescripteur et du dispensateur, en particulier grâce au « *dossier médical personnel* », quant aux possibles conséquences indésirables des associations médicamenteuses liées à la multiplicité des pathologies chez le sujet âgé ;
4. une attention particulière du prescripteur et du dispensateur pour s'assurer de la bonne compréhension des informations données au patient âgé ou à son entourage en vue de la bonne observance du traitement et du bon usage du médicament ;
5. une meilleure formation des professionnels de santé sur les besoins spécifiques du sujet âgé, quant aux médicaments prescrits et quant aux informations qui doivent lui être données lors de leur dispensation.

*Recommandations adoptées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie,
en sa séance du 18 mai 2005*

PERSONNES ÂGÉES ET MÉDICAMENTS

RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

1. ANALYSE DE LA SITUATION

1.1 CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS PAR LES PERSONNES ÂGÉES : QUELQUES CHIFFRES

Le vieillissement de la population est une des caractéristiques de l'ensemble des pays occidentaux. Il est la conséquence de la baisse de la natalité et de l'augmentation de l'espérance de vie. Celle-ci résulte de l'amélioration de l'hygiène de vie, des comportements alimentaires, des conditions de travail, des progrès réalisés dans les domaines de la médecine et de la thérapeutique.

L'évolution de la population française de 1950 à 2050 (INSEE) indique que la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans passera de 16 % à plus de 35 %. Toujours en France, un peu plus de 7 millions de personnes étaient âgées de plus de 70 ans en 2003, elles devraient être plus du double en 2050. L'avancée en âge s'accompagne de la prévalence de maladies chroniques qui, en se multipliant, sont responsables de l'allongement de la liste des prescriptions médicales et, donc, de la consommation de médicaments.

Les effets du vieillissement sur la consommation de médicaments n'ont pas seulement une origine démographique, ils dépendent aussi de facteurs comportementaux, de besoins thérapeutiques nouveaux ou encore de l'évolution des pratiques et des techniques médicales.

Vieillesse et consommation médicale

Le régime général de l'Assurance Maladie consacre un peu plus de 50 % de ses dépenses de soins de ville aux personnes âgées de plus de 55 ans et près de 30 % aux personnes de plus de 70 ans, alors que celles-ci représentent respectivement 26 % et 12 % de la population. [Rapport de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) 1992-2000] (1).

Modifications des comportements en matière de consommation médicale

L'étude réalisée par la CNAMTS sur la période 1992-2000 révèle des modifications profondes de comportement d'une génération à l'autre (1). Cette augmentation de la consommation en médicaments devient plus nette aux environs de cinquante ans et croît très rapidement ensuite. Un exemple : la consommation médicale annuelle des personnes âgées de 78-79 ans était de 1 750 € en 1992, elle atteignait 3 500 € en 2000. Toutes les classes pharmacologiques sont concernées avec toutefois une augmentation importante de l'utilisation de médicaments psychotropes et cardiovasculaires.

La modification des comportements en matière de consommation médicale des personnes âgées est un fait incontournable, qui devrait avoir un impact important sur les dépenses de santé dans les années à venir.

De nouveaux besoins apparaissent

L'amélioration des méthodes diagnostiques et des techniques d'exploration ainsi que les innovations thérapeutiques modifient les comportements des médecins et des patients et entraînent des besoins nouveaux en matière de prescription médicale.

En particulier, les demandes d'examens d'imagerie médicale, scanners, IRM... sont devenues plus fréquentes voire courantes. Les nouvelles possibilités de prothèse articulaire, notamment de hanche, sont plus souvent mises à profit.

1.2 POLYMÉDICATION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

L'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de certaines maladies chroniques cardiovasculaires, neurologiques, ostéoarticulaires, respiratoires ou oculaires sans oublier, bien sûr, les différents types de cancer et les pathologies du rein.

Ces maladies sont souvent associées entre elles, comme cela peut être le cas classique du diabète de type II. En effet, le diabétique peut être également hypertendu, présenter une dyslipémie, des troubles du rythme cardiaque ou, encore, des risques d'accident vasculaire cérébral ou cardiaque. D'où le recours à plusieurs médicaments spécifiques, c'est-à-dire à une polythérapie ou, plus exactement, à une **polymédication** [*polypharmacy*, en anglais].

Qu'entend-on par polymédication ?

Une polymédication commence lorsque trois médicaments différents sont prescrits ensemble. Mais la plupart des auteurs s'accordent pour « fixer le seuil » de la polymédication à l'utilisation d'au moins cinq médicaments différents (2, 4). L'avancée en âge, le nombre de médecins consultés, le nombre de maladies et/ou de symptômes diagnostiqués sont les principales sources de la polymédication du sujet âgé.

Rappelons que, dans l'étude PAQUID (5), sur les 3 777 personnes du sous-groupe portant sur la prise de médicaments, 3 364 (89,1 %) personnes vivant à leur domicile ont déclaré prendre au moins 1 médicament par jour. Sur ce total :

- 1 837 (48,6 %) prenaient entre 1 et 4 médicaments par jour,
- 1 449 (38,4 %), 5 à 10 médicaments par jour,
- 78 (2,1 %), plus de 10 médicaments par jour.

Sur les 350 personnes vivant en Institution, 336 (94,1 %) utilisaient au moins un médicament par jour :

- 136 (38,1 %), 1 à 4 médicaments par jour,
- 185 (51,8 %), 5 à 10 médicaments par jour,
- 15 (4,2 %), plus de 10 médicaments par jour.

Maladies les plus fréquemment rencontrées

Les maladies rencontrées chez les personnes âgées peuvent leur être spécifiques comme la dégénérescence maculaire rétinienne. Elles peuvent être aussi des maladies rencontrées à tout âge, mais dont la fréquence augmente souvent considérablement avec le vieillissement (exemple, la maladie d'Alzheimer, l'arthrose).

Les maladies les plus souvent diagnostiquées chez les sujets âgés (3, 6, 7) sont :

- les cancers,
- les maladies cardio-vasculaires (hypertension, maladies ischémiques, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire),
- les accidents vasculaires cérébraux,
- les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson),
- les troubles du système ostéo-articulaire et musculaire (arthrose, ostéoporose),
- le diabète,
- l'insuffisance rénale chronique,
- les affections respiratoires, en particulier l'insuffisance respiratoire chronique,
- les affections oculaires (dégénérescences maculaires, cataracte, glaucome).

Le poids de ces maladies se mesure, non seulement en termes de mortalité, mais aussi en termes de consommation de soins, de journées d'hospitalisation, de prescriptions de médicaments, de dépendance et, donc, de dépenses de santé (6).

Médicaments les plus souvent prescrits

Toujours selon l'étude PAQUID, les classes thérapeutiques faisant l'objet de plus de prescriptions chez le sujet âgé (5) sont, en dehors des anticancéreux,

- les médicaments cardiovasculaires chez 76 % des patients ;
- les psychotropes, 41 % ;
- les antalgiques, 23 % ;
- les médicaments de l'appareil digestif, 13 % ;
- les antidiabétiques, 7 %.

Parmi les médicaments à visée cardiovasculaire, les plus prescrits sont les antihypertenseurs, les antiangoreux, les antiarythmiques et les hypolipémiants. Parmi les psychotropes, ce sont les hypnotiques et les antidépresseurs qui sont les plus utilisés.

Associations médicamenteuses les plus fréquemment rencontrées

L'étude danoise OPED [*Odense PharmacoEpidemiological Database*] (8) indique les fréquences des associations médicamenteuses les plus souvent rencontrées dans une cohorte de 5 443 personnes âgées de plus de 65 ans consommant plus de 5 médicaments différents par jour :

- les médicaments à visée cardiovasculaire, utilisés par 85 % des personnes de la cohorte, ont une fréquence d'association de 31 % avec les antalgiques, 26 % avec

- les anti-asthmatiques, 16 % avec les antirhumatismaux, 14 % avec les anti-ulcéreux, 13 % avec les antidiabétiques, 12 % avec les corticostéroïdes, 10 % avec les psychotropes (essentiellement des antidépresseurs) ;
- les antalgiques, associés dans 31 % des cas avec les médicaments cardiovasculaires, le sont dans 10 % des cas avec les antiasthmatiques et 9 % avec les antirhumatismaux et les anti-ulcéreux ;
- les anti-asthmatiques sont associés dans 10 % des cas avec des corticostéroïdes, 6 % avec des anti-ulcéreux et 5 % avec des antirhumatismaux ;
- toutes les autres associations ont des fréquences inférieures à 4 %.

Parmi ces associations médicamenteuses, certaines sont indispensables, d'autres peuvent être discutées.

1.3 EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

Les effets indésirables des médicaments sont, en moyenne, deux fois plus fréquents chez la personne âgée que chez l'adulte jeune. Ils sont souvent plus graves (hospitalisation, décès) et de diagnostic plus difficile. Plusieurs causes peuvent être identifiées : la polymédication et la longue durée des traitements sont des facteurs favorisant de leur survenue.

Le sujet âgé est d'autant plus sensible aux effets indésirables des médicaments que ces mêmes effets portent sur des organes notablement modifiés par le vieillissement cellulaire : peau, œil, SNC... Il faut ajouter à cela l'altération des fonctions hépatiques et rénales en relation avec l'âge.

Le tableau 1 indique la répartition des accidents et effets indésirables observés chez la personne âgée. Si après 70 ans, ils sont plus fréquents chez la femme, globalement leurs localisations ne sont pas différentes selon le sexe.

1.4 MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS POUR LA PERSONNE AGÉE

La polymédication des personnes âgées peut engendrer un rapport bénéfice/risque nul ou même inversé. Les caractéristiques pharmacocinétiques, les propriétés pharmacologiques ou les effets toxiques évoluent avec l'âge, il en résulte parfois des prescriptions inappropriées.

Une liste de ces médicaments a été établie par BEERS en 1991 (9). Portant le nom de son auteur et complétée en 1997 (10), cette liste contient 38 médicaments appartenant à différentes classes pharmacologiques. Une étude américaine (11) montre que les cinq prescriptions inappropriées les plus fréquemment rencontrées chez les sujets âgés concernent le diazépam, le dextropropoxyphène, le dipyridamole, l'amitriptyline et le chlordiazépoxide.

Accidents et effets indésirables	%
Cutanés	21,8
Neurologiques	10,2
Hématologiques	9,7
Digestifs	9,7
Hémorragiques	9,6
Cardiaques	7,4
Hépatiques	6,9
Psychiques	5,0
Rénaux	4,4
Métaboliques	4,1
Vasculaires	2,9
Endocriniens	2,2
Broncho-pulmonaires	0,8
Appareil locomoteur	0,5
Autres	4,7

Tableau 1 - *Accidents liés à l'administration de médicaments chez des personnes âgées de 65 ans et plus.*

Répartition des accidents exprimés en pourcentages du nombre d'effets indésirables (1 396) validés chez 1 305 cas par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cas rapportés dans le cadre de la notification spontanée par la communauté médicale (26)

2. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

2.1 ORGANES SENSIBLES AU VIEILLISSEMENT

Il est généralement admis que l'Homme vieillit dès sa naissance. Mais, il s'agit d'abord de maturation, puis de réparation qui ralentissent ce vieillissement progressif. Enfin et surtout, le vieillissement n'est perçu comme tel que lorsque les fonctions des organes sont suffisamment altérées pour occasionner des troubles évidents nécessitant un traitement correcteur, autant que faire se peut, curatif, mais souvent seulement symptomatique.

Tous les organes vieillissent, cependant l'acuité et le degré de perturbations provoqués sont variables suivant les individus mais, également, suivant les organes. On peut citer en particulier cinq domaines :

Vieillissement du système ostéo-articulaire

Il est en corrélation avec l'âge. L'arthrose affecte 25 % de la population mondiale de plus de 60 ans (12). Elle est caractérisée par un déséquilibre entre les fonctions anaboliques (biosynthèse de la matrice extracellulaire) et les fonctions cataboliques (dégradation de cette même matrice) du cartilage articulaire. Les chondrocytes sont le centre critique du processus de l'arthrose. Leur vitalité et leur résistance à l'apoptose induites par les cytokines proinflammatoires servent à l'évaluation de la progression du processus arthrosique (13). Différentes stratégies thérapeutiques sont disponibles. Elles peuvent moduler le déséquilibre anabolisme / catabolisme, neutraliser l'activité des cytokines ou agir sur les signaux qui conduisent à l'apoptose. Certains auteurs proposent aussi de remplacer les cellules sénescents (14), mais les médicaments classiques gardent actuellement tout leur intérêt.

Vieillissement du système nerveux central

Il est très mal accepté, car il conduit à des troubles de l'équilibre de la mémoire, à une altération de l'humeur, à des syndromes dépressifs et à des maladies neurodégénératives, (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et démences séniles).

Au cours du vieillissement, le cerveau subit une réduction de volume et de poids, accompagnée d'une perte de synapses et de neurones ainsi qu'une dégénérescence de la myéline conduisant à une diminution du nombre de connections neuronales (15, 16), d'où le déclin des fonctions cognitives. C'est le système cholinergique qui est le plus sensible et le plus précocement atteint.

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est plus complexe : elle se caractérise par le dépôt de protéine bêta-amyloïde (plaque sénile) et par des dégénérescences neurofibrillaires consécutives à une hyperphosphorylation des protéines tau surtout au niveau de l'hippocampe et des noyaux gris centraux.

Les traitements de ces différentes maladies font appel à plusieurs classes pharmacologiques, en particulier par des apports des neuromédiateurs déficitaires, qui permettent de corriger les déficits dans des proportions variables selon les cas, mais souvent accompagnés d'un épuisement, avec le temps, de l'effet thérapeutique. La stratégie qui consiste à promouvoir l'utilisation de cellules souches représente un traitement étiologique porteur, dans certains cas, de réels espoirs (maladie de Parkinson) (17).

Vieillissement des organes des sens

L'œil et l'oreille interne en sont les cibles les plus sensibles. Si la cataracte (opacification du cristallin) est aujourd'hui bien traitée par la chirurgie, il n'en est pas de même de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA] qui atteint la rétine et qui reste la cause la plus fréquente de la cécité des personnes âgées. La survenue d'une apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire provoquée par un stress oxydatif sévère (18) pourrait être un des mécanismes primaires de la DMLA. Le traitement à long terme par des thérapeutiques antioxydantes, dès l'apparition des premiers symptômes de la DMLA,

semble être bénéfique (19). La thérapie cellulaire et la thérapie génique (20) pourraient être une voie thérapeutique d'avenir pour cette maladie.

La surdité des personnes âgées est extrêmement fréquente et n'a toujours pas de traitement pharmacologique. A ce jour, seules les prothèses auditives apportent des améliorations satisfaisantes. Il faut aussi noter l'altération fréquente du goût chez les personnes âgées, sources de dénutrition, et les chutes occasionnées par l'abolition partielle des fonctions sensorielles.

Vieillessement du système cardiovasculaire

Il conduit très souvent à l'hypertension artérielle, à des maladies coronariennes et ischémiques, au risque d'accident vasculaire cérébral. Ce sont des sources de morbidité et de mortalité importantes chez les personnes âgées. Aux États-Unis, par exemple, 40 % des décès chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont d'origine cardiovasculaire, en particulier, d'infarctus du myocarde (21).

Avec l'âge, les néphrons perdent de leur fonctionnalité et leur nombre diminue : il en résulte une insuffisance rénale chronique, que l'hypertension artérielle aggrave souvent. Cela a des conséquences parfois dramatiques sur la pharmacocinétique des médicaments.

Les altérations dégénératives de la matrice extracellulaire de l'endothélium vasculaire expliqueraient en grande partie la diminution de la capacité des vaisseaux à se dilater (22) et la sclérose des troncs artériels apparaît, avec certains facteurs métaboliques, comme un changement majeur du système cardiovasculaire des personnes âgées (23) qui rend pour une grande part compte de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé. En dehors des médicaments actifs sur l'hémodynamique vasculaire et cardiaque et de ceux qui interviennent sur le métabolisme lipidique, les moyens thérapeutiques utilisant les cellules souches pourraient, à terme, contribuer efficacement au traitement de ces maladies (infarctus du myocarde) (24).

Vieillessement du système cutané

Il est profondément modifié au cours du vieillissement, les altérations induites sont essentiellement d'ordre esthétique, mais peuvent être perturbantes psychologiquement. Les causes multiples endogènes (toxicité de l'oxygène pour les cellules sénescents, carences) et exogènes [radiations UV A et B (25), pollutions environnementales diverses] sont progressivement mieux prises en compte par la dermatologie et la cosmétologie, la dermatologie tendant à faire évoluer la cosmétologie sur des bases plus scientifiques : meilleure connaissance de la nature des atteintes cutanées et de l'évaluation des préparations cosmétiques proposées. Certaines formes de cancers cutanés sont directement liées au vieillissement de la peau : ces cancers sont bien répertoriés et leurs traitements bien codifiés. Les facteurs exogènes précités sembleraient cependant modifier leurs caractéristiques épidémiologiques : augmentation de fréquence, déplacement de la médiane de l'âge vers des catégories plus jeunes. Ces données sont en évaluation permanente à l'heure actuelle par les dermatologues et les cancérologues. Les interventions chirurgicales d'ordre purement esthétique représentent un domaine très évolutif dans ses techniques et

permettent dans certains cas de résoudre des problèmes au retentissement humain certain. Mais cela est peu et mal communiqué dans la presse médicale dans son ensemble et demeure obscur pour ce qui est des indications.

Il existe des voies de recherche intéressantes dans ces domaines, mais elles n'en sont encore qu'au stade de perspectives thérapeutiques. Il paraît donc capital de s'intéresser d'abord à la prévention de ces maladies et, s'il existe des populations à risque, de bien les identifier. L'objectif ultime reste, évidemment, de découvrir des médicaments spécifiques des perturbations physiopathologiques liées au vieillissement et qui soient bien acceptés et bien tolérés par les personnes âgées.

2.2 VIEILLISSEMENT CELLULAIRE

Il existe de nombreuses causes de vieillissement cellulaire. Schématiquement elles sont soit environnementales, soit génétiques. Éviter les premières sort du cadre de ce rapport, limiter les secondes en fait partie.

Classiquement, on admet qu'une des causes majeures du vieillissement cellulaire est la dégradation progressive de l'ARN mitochondrial. A la différence de l'ARN nucléaire dont la stabilité est longue (programmée pour 120 ans environ), l'ARN mitochondrial est plus fragile car, il n'est pas protégé (manque d'histones) et ses possibilités de réparation sont limitées. Il en résulte des délétions et des mutations fréquentes qui entraînent une altération des fonctions mitochondriales, en particulier un déficit de synthèse de l'ATP, c'est-à-dire une baisse de l'apport énergétique cellulaire, qui explique notamment la limitation des possibilités de contraction musculaire, et en conséquence la prévalence d'insuffisance cardiaque et de faiblesse musculaire. On peut rapporter à ce déficit la plus grande fréquence des troubles neuromusculaires chez le sujet âgé : polyneuropathies, fatigue (sarcopénie), douleurs musculaires qui surviennent plus fréquemment lors de l'administration de médicaments connus pour induire un déficit des fonctions mitochondriales comme les statines, les médicaments du SIDA, les immunosuppresseurs. Une recherche spécifique sur les moyens de prévenir ces déficits des fonctions mitochondriales paraît s'imposer.

Le développement récent de modèles expérimentaux chez la Souris (déficit en polymérase de l'ARN mitochondrial) peut permettre une étude de médicaments propres à limiter les conséquences de l'atteinte mitochondriale

Une autre conséquence du déficit de production d'ATP est l'augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène (RLO) dont les effets délétères pour la cellule sont bien connus. Les médicaments proposés, dénommés « antioxydants », ne manquent pas. Leur efficacité et leurs indications sont cependant loin d'être validées, il est suggéré que leurs efficacités respectives soient évaluées.

L'utilisation des hypolipémiants chez le sujet âgé devrait être l'objet d'une étude spécifique de type bénéfice-risque sachant en particulier que les statines semblent provoquer une diminution de la force musculaire, des troubles neurologiques, cognitifs, de mémorisation et du sommeil. Sans mésestimer l'intérêt de ce groupe de médicaments, il

serait intéressant de savoir dans quelles limites ces effets indésirables sont validés chez le sujet âgé. Dans l'affirmative, il conviendrait de sélectionner les substances de ce groupe qui franchissent peu ou pas la barrière hémato-encéphalique et de vérifier si elles permettent d'éviter les effets neurologiques centraux.

3. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTIVITÉ ET LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

3.1 MODIFICATIONS AU COURS DU VIEILLISSEMENT DE L'ACTIVITÉ DES MÉDICAMENTS

Les caractéristiques de référence habituelle d'un médicament, activité, toxicité, métabolisme, sont celles de l'adulte jeune. On observe qu'elles sont modifiées au décours du vieillissement, ces modifications étant schématiquement d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Les premières rendent compte des variations des concentrations de médicament en fonction du temps, les secondes des variations d'activité d'une concentration donnée de médicament.

3.1.1 Modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments

Classiquement, le médicament étant administré par voie orale pour développer des effets systémiques, sa cinétique se décompose en quatre étapes successives, pratiquement toujours intriquées, résorption digestive, distribution dans tout l'organisme, biotransformations et élimination sous forme initiale et/ou sous forme de métabolites.

Ce sont essentiellement des modifications des sécrétions digestives et du transit intestinal qui peuvent limiter la fraction résorbée de la dose ingérée ou retarder sa diffusion sanguine. Les principales causes de ces modifications sont successivement une réduction de la sécrétion acide gastrique, une diminution de la vitesse de vidange gastrique, un ralentissement du transit intestinal, une diminution de la surface de résorption digestive et une diminution de la perfusion sanguine digestive. Ces modifications physiologiques limitent la résorption par diffusion passive. Celle-ci suppose une non ionisation du médicament, un gradient important entre le contenu digestif et le sang circulant, un temps et une surface de contact suffisants pour que la résorption soit totale. La réduction de la sécrétion chlorhydrique limite la résorption des médicaments acides faibles, le gradient entre le tube digestif et le sang est diminué dans l'intestin car d'une part la vidange gastrique est ralentie et la perfusion sanguine intestinale est diminuée. La réduction de la surface offerte à la résorption est également une cause de diminution de la fraction résorbée (transformation de la muqueuse digestive en tissu scléreux non fonctionnel). En revanche, le ralentissement du transit intestinal augmente le temps de contact du médicament avec la muqueuse et peut favoriser sa résorption.

On voit donc qu'au total, plusieurs altérations des fonctions digestives tendent à limiter la quantité résorbée, mais qu'à l'inverse le ralentissement du transit tend à la favoriser. Pratiquement on ne peut donc pas prévoir pour un médicament ionisable et résorbé par diffusion passive, s'il sera ou non moins bien résorbé lors du vieillissement. Le plus souvent, la quantité résorbée est diminuée mais parfois elle ne l'est pas, lorsque les effets en amont sont compensés par celui de l'aval. Le seul paramètre souvent modifié est le temps nécessaire (T_{max}) à l'obtention de la concentration plasmatique maximale, s'il est allongé, la résorption est alors retardée.

Dans tous ces cas l'absence de prévisibilité justifie pleinement la demande d'études spécifiques pharmacocinétiques chez le sujet âgé.

Lorsque les médicaments sont très diffusibles, ions ou de faible poids moléculaire, le plus souvent leur résorption digestive n'est pas modifiée (ions lithium). Les médicaments résorbés par transfert facilité ou transport actif nécessitent des systèmes enzymatiques et des sources énergétiques localisés dans l'appareil digestif. On recommande de les administrer en « doses filées » c'est à dire réparties dans la journée pour ne jamais saturer ces sites de résorption. Cette règle est tout particulièrement importante chez le sujet âgé où ces systèmes de transport peuvent être altérés. Dans la mesure du possible, répartir ces médicaments, apportant Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} dans la journée, est une bonne solution.

Une mention particulière doit être apportée aux médicaments administrés sous forme solide (comprimés, dragées par exemple). Ils doivent nécessairement être délités dans le tube digestif pour y être solubilisés, étape indispensable à leur résorption. Les principes actifs de comprimés « trop durs » administrés à des patients dont le péristaltisme intestinal est diminué (mauvais malaxage), sont souvent incomplètement résorbés. C'est pourquoi l'administration orale de formes liquides semble préférable lorsqu'elle est possible, soit sous forme de gouttes (mais la vue du sujet doit être bonne ou bien corrigée et le nombre de gouttes à ingérer limité) soit avec une seringue doseuse.

Au cours du vieillissement, on observe une augmentation importante de la masse lipidique, d'environ 35 % même chez le sujet sans surcharge pondérale et une diminution de l'eau totale corporelle de 18 % environ, qui retentit principalement sur les liquides extracellulaires dont le volume diminue parfois de 40 %. On comprend alors que des prescriptions de médicaments hydrosolubles aux posologies de l'adulte jeune, puissent entraîner des concentrations plasmatiques très élevées, souvent trop importantes, d'où la nécessité de les réduire chez le sujet âgé.

Pour les médicaments liposolubles, l'augmentation de la masse lipidique ne doit pas pour cette seule raison entraîner une diminution des doses administrées, mais conduire à un espacement des doses. La masse lipidique constitue un réservoir qui stocke la substance active puis la libère progressivement, ce qui le plus souvent entraîne une augmentation de sa demi-vie ($T_{1/2}$).

Le cas particulier des médicaments dont la distribution dans l'organisme est limitée par leurs liaisons plasmatiques est à considérer. Souvent le sujet âgé présente une hypoalbuminémie due soit à un défaut de synthèse protéique (hépatique), soit à une carence

d'apport. Quelle qu'en soit la cause, si l'albumine est le facteur limitant la distribution du médicament, une hypoalbuminémie s'accompagnera d'une augmentation de la distribution tissulaire du médicament.

La vitesse de transformation hépatique des médicaments est presque toujours diminuée au cours du vieillissement. Trois causes principales expliquent cette réduction : la masse hépatique diminue d'environ 20 % entre 20 et 80 ans, le débit sanguin hépatique diminue d'environ 35 % à 80 ans, l'oxydation microsomiale est réduite, conséquence de la diminution des concentrations en cytochromes P-450 (CYP-450).

Au cours du vieillissement, toutes les réactions de biotransformation ne sont pas altérées. Il semble que les glucuroconjugaisons restent comparables à celles de l'adulte jeune. Ce constat est à rapprocher de leur localisation cytoplasmique et non microsomiale. On comprend ainsi pourquoi certaines benzodiazépines porteuses d'un radical -OH, sont glucuroconjuguées à des vitesses voisines chez l'adulte jeune et chez le sujet âgé. La présence d'un groupement hydroxyle les rend moins liposolubles que les autres benzodiazépines et explique leur plus faible diffusion tissulaire et donc leurs indications en thérapeutique gériatrique (Lorazépam, Oxazépam et Témazépam).

Les phénomènes de premier passage hépatique supposent également des fonctions hépatocytaires normales. Ils seront modifiés si la masse hépatique est diminuée et si les concentrations des CYP-450 sont abaissées. On peut donc s'attendre à une diminution de l'intensité de l'effet dit de premier passage au cours du vieillissement.

Le sujet âgé est considéré classiquement comme un insuffisant rénal chronique entre autres parce que le débit sanguin glomérulaire est abaissé, principalement par suite du vieillissement du néphron. On observera donc une diminution de l'excrétion urinaire de certains médicaments, en particulier ceux qui sont éliminés par filtration glomérulaire (Li^+ , aminosides, digoxine) et à un degré moindre ceux éliminés par sécrétion tubulaire.

Toutes ces modifications des paramètres pharmacocinétiques sont à prendre en compte chez le sujet âgé. Un exemple permet de montrer l'importance de ces modifications. La biodisponibilité orale du diazépam n'est pas modifiée chez le sujet âgé. Mais, molécule liposoluble, biotransformée dans de grandes proportions par des CYP-450, son volume de distribution (V_D) croît avec l'âge (0,2 L / kg à 20 ans à 0,7 L / kg à 70 ans), sa demi-vie d'élimination passant de 1 jour à l'âge de 20 ans à plus de 3 jours à celui de 70 ans.

Ces raisons à elles seules ne sont pas suffisantes pour contre-indiquer l'emploi de ce médicament en gériatrie, elles imposent cependant des posologies différentes de celles de l'adulte jeune et supposent des études cliniques spécifiques.

3.1.2 Modifications des réponses pharmacodynamiques à certains médicaments

Il est impossible de proposer des règles simples de choix et de prescription des médicaments chez le sujet âgé basées sur des critères pharmacocinétiques. Il n'est pas plus facile d'utiliser des critères pharmacodynamiques car, dans les deux cas, les variabilités inter- et intra-individuelles sont importantes et limitent la possibilité de prévoir activité,

durée d'action et éventuelle toxicité. Il est cependant possible de distinguer deux types de modifications des effets pharmacologiques selon qu'ils concernent des fonctions physiologiques soumises à une double régulation (régulation hypo et hyperglycémiant par exemple) ou plus simplement une fonction physiologique prédominante (le système parasympathique pour l'accommodation de l'œil). La réduction des possibilités d'homéostasie chez le sujet âgé est un exemple du premier cas.

Le réflexe de posture

La chute est une conséquence pratique et grave de la modification du réflexe de posture chez les personnes âgées.

Il permet physiologiquement de pallier tout trouble de l'équilibre par la mise en jeu de mouvements correctifs. Ce réflexe est progressivement réduit au cours du vieillissement comme en témoigne une augmentation, avec l'âge, de la fréquence, de l'amplitude, de l'imprécision de ces mouvements correctifs.

Ce réflexe met en jeu des afférences périphériques principalement la vigilance et des stimuli visuels et proprioceptifs (musculaires), transmises au SNC en particulier aux noyaux vestibulaires, transformés en influx moteurs par stimulation des récepteurs D₂ de ces noyaux qui à leur tour, activent tonus et motricité musculaires.

Ces différentes étapes peuvent toutes être altérées au cours du vieillissement. En fait, c'est la diminution du nombre et de l'activité des récepteurs D₂ vestibulaires qui est la plus fréquemment retrouvée, les troubles de la motricité limitant en plus les réactions d'évitement et de protection. On comprend alors comment et pourquoi les dépresseurs du SNC aggravent la limitation du réflexe de posture. Trois impacts principaux sont identifiés, vigilance et proprioception, commande centrale et réponses motrices (Tableau 2). C'est avec les benzodiazépines que la limitation est la plus grande et donc le risque de chutes et de fractures le plus élevé. Mais ce risque existe aussi avec les neuroleptiques, les anti-hypertenseurs d'action centrale et ce qui *a priori* est moins évident avec les aminosides.

On peut en conclure que les benzodiazépines, bien tolérées chez l'adulte jeune, ne le sont pas chez le sujet âgé où elles peuvent provoquer des accidents graves. La grande fréquence de ces accidents ne s'explique pas seulement par l'altération du réflexe de posture. Les processus d'évaluation des risques et de prise de décision motrice sont aussi profondément modifiés, conséquences d'atteintes centrales.

	Vigilance et Proprioception	Commande Centrale	Réponses Motrices
Sédatifs, Hypnotiques	↓		↓
Anxiolytiques (benzodiazépines)	↓	↓	↓
Neuroleptiques (sauf clozapine et dérivés)	↓	↓	
Antidépresseurs sédatifs	↓		
Aminosides*		↓	
Analgésiques	↓		
Antihistaminiques (certains anti-H ₁)	↓		
Antihypertenseurs (d'action centrale)	↓		↓
Parasympatholytiques	↓ (vision)		
Relaxants musculaires			↓

* Les aminosides ne sont évidemment pas des médicaments psychotropes, mais des antibiotiques. Ils sont indiqués ici pour souligner qu'ils aggravent, par un effet central, l'altération du réflexe de posture. On n'y pense pas toujours, car leur prescription correspond à une indication qui n'a rien à voir avec celle des psychotropes (28).

Tableau 2 - Principales modifications pharmacologiques du réflexe de posture chez le sujet âgé

Les médicaments peuvent agir sur une, deux, voire sur les trois étapes de l'arc réflexe. Les altérations sont additives, ce qui explique la plus grande toxicité des benzodiazépines (trois impacts).

La réponse circulatoire orthostatique

Elle corrige la diminution de pression artérielle provoquée par le passage de la position allongée à la station debout. Elle met en jeu le tonus veineux, le débit cardiaque, la vasoconstriction artérielle, la sensibilité des baro-récepteurs.

Au cours du vieillissement, la régulation orthostatique devient quantitativement limitée. Le sujet âgé présente alors une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique avec une traduction clinique à type de malaises et de sensations vertigineuses. L'hypotension orthostatique peut aussi survenir ou être majorée lors de l'administration d'anti-hypertenseurs dont l'efficacité est alors accrue faute de compensation suffisante.

De même, tous les médicaments qui s'opposent aux effets vasomoteurs, phénothiazines, imipraminiques, halopéridol et agonistes dopaminergiques, aggravent ou déclenchent chez le sujet âgé une hypotension orthostatique.

Plusieurs mécanismes sont en jeu, c'est d'abord une diminution de l'efficacité de la réponse cardiaque (tachycardie réflexe) à la vasodilatation. Comme les concentrations de catécholamines circulantes ne sont pas sensiblement modifiées (par rapport à celles de l'adulte jeune), on suppose que ce sont la sensibilité et le nombre de récepteurs alpha vasculaires et bêta cardiaques qui ont diminué par un phénomène dit de « *down-regulation* ».

Le remaniement structural de l'arbre vasculaire facilite aussi le développement d'hypotension orthostatique. Le remplacement progressif des fibres de collagène par des sels de calcium limite les capacités de constriction veineuse et artérielle et leurs réponses aux amines pressives. Enfin, la diminution du volume plasmatique entraîne une augmentation de concentration de ces médicaments (à posologie identique à celle de l'adulte jeune) et donc potentialisent leurs effets.

Les troubles de l'excitabilité cardiaque

Au cours du vieillissement, on observe une dégénérescence progressive du nœud sinusal et du tissu de conduction auriculo-ventriculaire. Il en résulte des troubles de l'excitabilité myocardique. Ainsi, chez le sujet âgé sans signes cliniques apparents, on observe sur des relevés Holter des extrasystoles supraventriculaires dans 75 % des cas, des fibrillations auriculaires chez 15 % des patients après 75 ans et chez 30 % après 90 ans.

On comprend ainsi que l'administration de médicaments développant des effets rythmogènes puisse majorer l'état préexistant et provoquer des troubles graves en particulier une insuffisance cardiaque. Ces effets iatrogènes peuvent être en outre majorés par une hypokaliémie, résultant souvent de l'administration simultanée d'un diurétique.

La thermorégulation

Les accidents d'hypothermie sont plus fréquents chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune. On note chez les personnes âgées une latence à l'adaptation hypo- et hyperthermique. Les décès liés à la canicule de 2003 en sont l'illustration. Ces accidents sont dus à un déficit de perception de la variation de température et à la diminution des réflexes de lutte appropriés, tremblements, vasoconstriction, activation des métabolismes énergétiques. Sur ce terrain les médicaments psycholeptiques, benzodiazépines, neuroleptiques et hypnotiques, les analgésiques et les anesthésiques généraux, les antidépresseurs tricycliques augmentent les accidents d'hypothermie. La prise simultanée d'alcool les majore.

Les fonctions cérébrales supérieures

On ne peut systématiquement associer au vieillissement une détérioration des fonctions cérébrales. Toutefois, chez le sujet âgé, la structure du cerveau se modifie peu à peu sans pour autant qu'apparaissent des lésions cérébrovasculaires. En outre, la prévalence chez le sujet âgé de désordres psychiques à type de désorientation temporo-spatiale, confusion mentale ou de délire est liée à l'administration de médicaments à effets centraux de type psycholeptique.

Une des causes de ces troubles est une dégénérescence progressive des neurones cholinergiques centraux.

A la diminution de synthèse d'acétylcholine s'ajoute une atteinte fonctionnelle de ses récepteurs. On comprend ainsi pourquoi les anticholinergiques à effets centraux sont particulièrement toxiques chez le sujet âgé présentant déjà des troubles cognitifs.

En périphérie le même déficit de réponse s'observe sur le rythme cardiaque (tachycardie).

Les fonctions rénales

La diminution du débit sanguin rénal, liée à la dégénérescence progressive des néphrons, entraîne une diminution de la filtration glomérulaire. C'est la raison pour laquelle une insuffisance rénale chronique est à rechercher chez le sujet âgé. Elle est aggravée par l'administration d'anti-inflammatoires qui inhibent la production de prostaglandines vasodilatatrices (rénales). On comprend alors que l'administration de médicaments d'index thérapeutique limité (faible marge entre les doses actives nécessaires et les doses toxiques), comme le lithium, éliminés par la seule filtration glomérulaire, soit dangereuse en cas de co-prescription avec un anti-inflammatoire.

Le tonus musculaire lisse

Il existe chez le sujet âgé une diminution globale du tonus et de la motilité des fibres lisses musculaires au niveau de tous les organes (fonte musculaire ou sarcopénie). Elle s'explique par un déficit progressif d'activité cholinergique que les para-sympholytiques aggravent provoquant parfois iléus paralytique, obstruction intestinale et rétention urinaire. Inversement l'instabilité vésicale associée à la déficience sphinctérienne de la femme âgée peut conduire à des incontinences urinaires aggravées par l'administration de diurétiques.

3.2 IMPORTANCE DE TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES ET ADAPTÉS

Certains sont évidents : la diminution de sécrétions ovariennes chez la femme ménopausée provoque des signes cliniques de carence nécessitant souvent un traitement substitutif. Pourtant l'innocuité à terme reste discutée ce qui légitime des études appropriées. D'autres traitements sont en cours d'évaluation : ils cherchent à limiter voire à supprimer l'atteinte des « horloges biologiques » observée au cours du vieillissement. Ces horloges imposent à l'organisme des rythmes circadiens, saisonniers, annuels... qui lui permet de s'adapter aux variations de son environnement.

Le plus « simple » de ces rythmes est celui qui, en fonction de l'éclairement, conditionne la séquence veille-sommeil. On observe souvent qu'au cours de vieillissement, l'heure du coucher est plus précoce que celle de l'adulte jeune, le sommeil est fragmenté et le réveil prématuré. Cette désynchronisation du sommeil peut être un facteur de développement d'états dépressifs. Elle est due à la diminution progressive de sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (épiphyse) qui, outre son effet direct sur le sommeil, renforce l'activité

d'autres rythmes circadiens. Plus généralement, les modifications des rythmes biologiques observées au cours du vieillissement peuvent être des décalages chronologiques, par exemple des avances de phases de sécrétion de corticoïdes (cortisol, DHEA) et des variations d'amplitude des rythmes (écart entre les valeurs maximales et minimales observé au cours d'un cycle), soit des augmentations (catécholamines), soit des diminutions (testostérone).

Au lieu de corriger les effets cliniques de ces variations, par exemple avec des hypnotiques, voire des antidépresseurs, il paraît logique de tenter d'agir en amont, sur les horloges biologiques et leurs médiateurs. Des médicaments reproduisant les effets de la mélatonine sont actuellement à l'étude. La recherche d'autres régulateurs des rythmes biologiques devrait être encouragée.

4. PROBLÈMES ACTUELS

Le problème du vieillissement ne laisse pas indifférents les Pouvoirs Publics, les Organismes de recherche tels que l'INSERM et un certain nombre de Services Hospitaliers... Une action thématique concertée a été lancée en 2002 / 2003 par l'INSERM sur les mécanismes du vieillissement. De leur côté, les experts de la CNAM se sont penchés sur le problème de la polymédication des sujets âgés, ses effets indésirables et, bien entendu, ses conséquences sur l'avenir du système de soins. Enfin, un certain nombre d'hôpitaux disposent, maintenant, de services de gériatrie performants.

Malgré ces efforts, au demeurant fort louables, l'adaptation des médicaments au cas particulier des patients âgés demeure encore très insuffisante. Il en résulte une fréquence accrue d'effets indésirables ou même d'accidents iatrogènes chez les sujets âgés. Selon LASSALE et coll. (26) 8,6 % des admissions aux urgences de patients de plus de 70 ans sont dues, en France, à un effet médicamenteux indésirable. Cela tient à une relation quantitativement et qualitativement mal contrôlée entre les personnes âgées et les médicaments. Les causes en sont multiples. Elles vont de la recherche préclinique à l'essai thérapeutique, puis à la prescription finale.

En ce qui concerne la recherche de médicaments destinés aux personnes âgées, l'Industrie pharmaceutique élabore depuis quelques années des stratégies de recherche tenant compte à la fois des pathologies en rapport avec le vieillissement et de la réceptivité du sujet âgé vis-à-vis d'un médicament habituellement prescrit chez l'adulte plus jeune (6).

Cependant, une telle recherche se heurte à des difficultés notamment sur le plan méthodologique. En effet, la pharmacologie et la toxicologie utilisent généralement des animaux non sénescents ne présentant pas les dysfonctionnements (rénaux, hépatiques, etc.) que l'on observe chez le sujet âgé. Or les réponses pharmacodynamiques aux médicaments varient en fonction de l'âge. L'activité et l'expression de nombreux récepteurs au niveau cardiovasculaire et à celui du système nerveux central sont modifiées chez le sujet âgé par

rapport à l'adulte. Les méthodes d'études précliniques et surtout cliniques de nouvelles molécules doivent donc en tenir compte.

Un autre problème est celui des maladies survenant principalement au cours du vieillissement. Elles sont de mieux en mieux détectées grâce aux progrès de la biologie clinique (identification de nombreux marqueurs biologiques permettant d'établir ou de confirmer un diagnostic et de suivre l'évolution d'un processus pathologique) et à ceux des méthodes non invasives de dépistage (échographies...). Néanmoins la recherche thérapeutique est dans ce domaine bien insuffisante, sans doute en partie, faute de modèles expérimentaux. Certes, on sait reproduire sur des modèles animaux les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer mais on ne sait pas reproduire la dégénérescence neurofibrillaire. Dans bien d'autres affections la pharmacologie reste encore démunie.

Une autre difficulté reste à surmonter, celle des essais cliniques de médicaments destinés aux personnes âgées (27). En effet, l'essai clinique chez le sujet âgé soulève un certain nombre de problèmes :

- (i) des problèmes d'éthique en rapport avec la fragilité de cette population avec la difficulté d'obtenir le consentement éclairé du malade ;
- (ii) la difficulté de sélection d'un groupe homogène. Il faut en effet définir une tranche d'âge, rechercher des sujets dont l'état de santé est cliniquement comparable, etc. ;
- (iii) la difficulté que l'on rencontre parfois à atteindre une dose efficace pour des raisons de tolérance ;
- (iv) durée de l'étude : celle-ci est plus longue, car destinée à un traitement chronique.

Les **essais cliniques** au sein d'une population âgée se heurtent donc à des difficultés d'ordre méthodologique et ceci explique, en partie, la tendance à extrapoler aux patients âgés, les résultats obtenus sur une population adulte plus jeune. Il en résulte une défaillance dans le processus de prescription de médicaments chez les personnes âgées. Cette lacune mérite d'être comblée par l'exigence d'un minimum d'essais thérapeutiques adaptés impliquant notamment :

- (i) des études pharmacocinétiques mieux ciblées ;
- (ii) des échelles d'évaluation mieux adaptées à ce type de patients ;
- (iii) une sensibilisation du corps médical à la question des thérapeutiques chez le sujet âgé ;
- (iv) problème de l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale, fréquente chez le sujet âgé.

5. LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Les données physiopathologiques et pharmacologiques montrent bien les multiples raisons qui compliquent la relation entre patients et médicaments au cours du vieillissement. Il en résulte chez les personnes âgées, surtout les sujets fragiles, très âgés ou recevant une polymédication, un accroissement des effets indésirables et des accidents médicamenteux .

Par ailleurs, l'observance du traitement, spécialement chez le patient âgé, est fondamentale dans la qualité globale des soins. La réduction des capacités physiques et intellectuelles, accompagnant souvent le vieillissement, peut entraîner une mauvaise observance du traitement par oubli, confusion ou automédication non appropriée.

Effets indésirables, interactions médicamenteuses et non observance sont, chez le sujet âgé, à l'origine de la plupart des incidents ou accidents iatrogéniques dont plus de la moitié pourraient être évités.

Il importe donc que soit assuré, par les professionnels de santé comme par les personnes âgées elles-mêmes et leur entourage, le « bon usage » des médicaments. Ce bon usage passe par des informations données en vue d'assurer la bonne observance du traitement, des formes pharmaceutiques et des présentations adaptées, une prescription et une dispensation spécialement vigilantes et, enfin, une formation spécifique des différents professionnels de santé.

5.1 DES INFORMATIONS EN VUE D'UNE BONNE OBSERVANCE

- Pour une bonne coordination des informations données aux patients, il est essentiel que les industriels du médicament apportent une attention comparable à l'information destinée aux médecins prescripteurs et à celle destinée aux pharmaciens dispensateurs des médicaments. En ce qui concerne l'information destinée aux pharmaciens, pour garantir le bon usage des médicaments qu'ils dispensent, il est nécessaire d'établir une collaboration plus étroite entre les industriels et les pharmaciens praticiens.
- Il est essentiel aussi qu'il y ait une bonne coordination entre praticiens hospitaliers et praticiens de ville, une bonne coordination au sein de l'équipe officinale afin que soient bien assurées l'information du sujet âgé et sa prise en charge, soit à titre individuel soit dans le cadre de réseaux spécialisés.
- Il serait souhaitable que soit développée une communication institutionnelle valorisant l'implication des professionnels de la santé, et particulièrement celle des pharmaciens, auprès des personnes âgées. Dans ce sens, les initiatives, telles les campagnes du

Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française (CESPHARM), doivent être encouragées.

- Pour que les notices aient la possibilité de jouer un rôle plus actif dans l'information et l'éducation sanitaire des personnes âgées, il importe qu'elles soient bien lisibles et que leur rédaction claire et précise soit adaptée quant à sa forme, tout en respectant de façon stricte les éléments concrets du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) figurant dans l'AMM.
- Comme doit le faire le médecin prescripteur, le pharmacien dispensateur doit s'assurer que les informations ou les explications qu'il a données à la personne âgée, à son infirmière ou à son entourage, ont été bien et totalement comprises.
- Un soin particulier d'information doit être apporté sur les notions de posologie nécessaire et suffisante et sur le respect de la prescription médicale : une dose infra thérapeutique peut présenter autant de danger qu'un surdosage.
- Les éléments de dialogue pour « bien dispenser » un médicament sont aussi importants que ceux qui sont nécessaires pour le « bien prescrire ».

5.2 DES FORMES PHARMACEUTIQUES ADAPTÉES

- Les formes pharmaceutiques ne sont pas spécifiquement adaptées au cas des sujets âgés. Il faut privilégier, pour améliorer l'observance, le recours à des formes d'administration adaptées : pour la voie orale, formes solides de taille appropriée, présentant des propriétés gustatives satisfaisantes et permettant d'éviter une trop grande répétition des prises (formes à action prolongée). Sont généralement appréciés, par les personnes âgées, les formes solides orodispersibles (comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés) et les systèmes transdermiques ou « patchs ».
- En ce qui concerne la commodité d'emploi, une attention particulière doit être portée sur certaines spécialités mal adaptées telles que les collyres à membrane filtrante, les gouttes et les comprimés dits « sécables », les comprimés trop gros ou trop petits, cités là à titre d'exemple.

5.3 DES PRÉSENTATIONS ADAPTÉES

Ceux qui perdent une partie de leur autonomie physique ou psychique, rencontrent souvent des difficultés devant les boîtes de médicament qui viennent de leur être dispensées ou en consultant les notices qui y sont jointes. Ils courent le risque de confusions, de mélanges de médicaments et d'erreurs de posologie. Il importe donc que les présentations, les identifications et les dénominations des médicaments destinés aux patients âgés soient, comme les notices, sans ambiguïté, claires et bien lisibles.

- En ce qui concerne les médicaments génériques, il est souhaité qu'on limite au maximum les différences d'aspect du conditionnement externe; il en est de même pour la couleur des formes sèches divisées (gélules, comprimés). Les différences d'aspect des génériques sont un problème quotidien à l'officine, car beaucoup de personnes âgées sont totalement désorientées et ne reconnaissent plus leur médicament. Le pharmacien doit bien prévenir de ces différences, donner toutes les explications, même, parfois, inscrire le nom du médicament « princeps » sur la boîte ou à la limite dispenser le médicament « princeps ».
- Les dénominations de fantaisie ont un rôle important à jouer dans la mémorisation et un impact sur l'observance alors que cohabitent, pour une même substance active, des médicaments princeps et des génériques. La dénomination de fantaisie peut constituer en soi un problème car certaines marques risquent d'entraîner des déviations d'usage. En ce qui concerne les associations fixes, les D.C.I. contractées (cotrimoxazole par exemple) doivent être encouragées. *A contrario* un médicament générique nommé dextropropoxyphène-paracétamol peut poser des problèmes d'intelligibilité, de mémorisation et d'observance. Cette question mérite une étude plus approfondie prenant en compte des impératifs de santé publique, même au détriment d'une harmonisation internationale et des considérations commerciales.

5.4 UNE PRESCRIPTION SPÉCIALEMENT VIGILANTE DES MÉDICAMENTS

- Beaucoup de personnes âgées présentent des polypathologies et reçoivent donc plusieurs médicaments différents. Cette polymédication des personnes âgées est très difficilement contrôlable. Les prescriptions émanent de différents spécialistes qui ne se concertent pas toujours pour les formuler. Il en résulte des associations médicamenteuses parfois incompatibles et des prises de médicaments mal réparties au cours du nyctémère.
- L'existence du « médecin traitant », le « dossier médical personnel » doivent apporter une première réponse à ces risques de mauvais usage. Mais les différents spécialistes, successivement consultés, ne semblent pas toujours prêter une attention suffisante à ces recommandations, ni même en tenir compte.
- Tout le personnel de santé doit être vigilant, et particulièrement le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur, quant à l'apparition du moindre symptôme inhabituel qui peut conduire le médecin à adapter une posologie ou à modifier sa prescription initiale.

5.5 UNE DISPENSATION SPÉCIALEMENT VIGILANTE

- Le rôle du pharmacien dans la prévention des effets indésirables liés à des associations médicamenteuses est fondamental lorsqu'il dispense les médicaments d'une ou de plusieurs ordonnances pour une personne âgée. Pour exercer cette vigilance, il doit

pouvoir disposer d'informations sur les traitements en cours et d'une documentation exhaustive sur les associations à risques. Il doit donc pouvoir consulter le « *dossier médical personnel* » du patient et disposer de systèmes d'alerte ou de données informatiques sur les incompatibilités pharmacologiques. Des risques mineurs cumulés peuvent constituer un risque majeur.

- Dans le cas de la dispensation sans ordonnance d'un « *médicament à prescription facultative* » (MPF) à un patient âgé, le pharmacien doit accorder une attention particulière au bien fondé de cette dispensation, en prenant connaissance auprès du patient ou sur son « *dossier médical personnel* » de ses traitements en cours. Il doit connaître aussi les pathologies dont souffre le patient excluant ou rendant plus délicate l'utilisation de certains médicaments, par exemple, préparations contenant du sucre pour un diabétique ou du paracétamol pour un insuffisant hépatique. Le pharmacien doit enfin attirer l'attention du patient sur les conditions d'utilisation du médicament et lui recommander, par ailleurs, de ne pas faire appel à son armoire à pharmacie où peuvent se trouver beaucoup de médicaments inappropriés.
- En milieu rural, la dispensation peut être plus délicate, lorsque le patient âgé habite loin de la pharmacie : ou bien il peut se faire transporter par son entourage ou par un voisin, ou bien il demande à ces tierces personnes d'aller chercher les médicaments prescrits. Dans ce cas, le pharmacien devra s'assurer que les recommandations d'utilisation auront été convenablement transmises. Dans des cas extrêmes, le pharmacien peut être amené à porter lui-même les médicaments.
- Il revient aux autorités de santé publiques et professionnelles d'avoir le souci de la répartition la plus efficace des officines rurales. Il convient par ailleurs de stigmatiser le danger potentiel résultant de la création de maisons médicales regroupant plusieurs médecins pouvant entraîner un dépeuplement médical qui peut lui-même être suivi d'un dépeuplement pharmaceutique des campagnes.

5.6 UNE FORMATION SPÉCIFIQUE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Étant donné l'importance que prend le domaine de la gériatrie et les problèmes spécifiques qu'elle pose, il apparaît nécessaire qu'une formation particulière en gériatrie soit introduite dans le cursus des études de tous les futurs professionnels de santé, puis ultérieurement dans le cadre de la formation continue.
- Cette formation doit s'orienter selon quatre axes : statistiques démographiques, conséquences physiopathologiques et pharmacologiques du vieillissement, adaptation des formes galéniques et des présentations au sujet âgé et enfin l'éducation au dialogue dans la diversité des comportements et des environnements dans lesquels se trouvent les personnes âgées.
- Pour la formation des professionnels de santé qui veulent s'orienter vers la gériatrie, il est hautement souhaitable que soient développés des enseignements spécialisés. Dans le

domaine de la pharmacie, certaines Universités ont créé des enseignements de Pharmacie gériatrique, encore peu nombreux en France : on peut citer, par exemple, le Diplôme Universitaire de Gériatologie et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris V. L'Université Laval de Québec a créé depuis longtemps un tel enseignement.

6. CONCLUSION

En conclusion, il faut constater que le vieillissement vient progressivement altérer les principales fonctions physiologiques et, entre autres, compliquer pour beaucoup de personnes âgées « leurs relations avec les médicaments » alors qu'elles en ont plus que jamais besoin. Ces complications constituent pour les professionnels de santé un véritable défi auquel ils ne sont pas toujours bien préparés et qui rend nécessaire la disponibilité de nouvelles données sur les effets du vieillissement et sur les moyens d'y porter remède.

Les effets physiopathologiques du vieillissement sont nombreux et touchent plus ou moins gravement la plupart des systèmes fonctionnels de l'organisme : système ostéo-articulaire, système nerveux central avec des troubles de l'équilibre, de la mémoire, des syndromes dépressifs ou des pathologies neurodégénératives, les organes des sens, le système cardiovasculaire, le rein et aussi la peau avec des conséquences surtout esthétiques.

Si, pour certaines pathologies plus spécialement liées à l'âge, telles que la maladie d'Alzheimer, la thérapeutique reste encore bien démunie, la plupart des autres maladies peuvent bénéficier d'un traitement efficace. Le sujet âgé, souvent atteint de pathologies multiples et chroniques, devient ainsi grand consommateur de médicaments. Cette polymédication conduit souvent à une aggravation et à une multiplication des effets indésirables. En effet, beaucoup d'altérations des fonctions de l'organisme, augmentation de la masse lipidique et diminution de l'eau extracellulaire, insuffisances hépatique et rénale chroniques du sujet âgé modifient l'absorption, le métabolisme et l'élimination des médicaments. Avec l'âge, l'activité elle-même et la toxicité de beaucoup de médicaments sont modifiées. Cette perturbation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments chez le sujet âgé, souvent compliquée par l'administration simultanée de plusieurs d'entre eux, oblige généralement à réduire la posologie normalement appliquée à un adulte plus jeune, mais surtout à la surveiller et la modifier au cours du traitement en fonction d'un constat d'inefficacité ou au contraire de l'apparition d'effets indésirables.

Le vieillissement de la population ne laisse pas indifférents les Pouvoirs publics, les Organismes de recherche et les Services hospitaliers. Beaucoup de recherches sont faites, beaucoup d'initiatives sont prises dans les domaines administratifs et pratiques en faveur des personnes âgées, mais beaucoup reste encore à faire dans le domaine de la santé et des médicaments. Pour parvenir à mieux traiter ou prévenir les atteintes de l'organisme liées au vieillissement, il importe d'en connaître les mécanismes biochimiques, cellulaires et

moléculaires. Les recherches doivent être intensifiées tant sur le plan expérimental qu'en clinique. De même, des études doivent être encouragées et entreprises pour établir des modèles expérimentaux reproduisant sur l'animal les différentes atteintes liées à l'âge. De tels modèles permettraient de prévoir et d'expliquer les effets du vieillissement d'un organisme sur la pharmacocinétique, l'activité et la toxicité d'un médicament, comme sur les risques d'interaction lorsque plusieurs médicaments sont associés. C'est donc une promotion de la recherche dans tous les domaines de la gériatrie qui permettra de répondre aux questions de Santé publique concernant les personnes âgées.

Le développement de médicaments nouveaux, plus spécialement destinés aux personnes âgées, intéresse l'industrie pharmaceutique qui élabore depuis quelques années des stratégies de recherche tenant compte à la fois des pathologies plus spécifiquement liées au vieillissement et des modifications de réactivité du sujet âgé vis à vis d'un médicament habituellement prescrit chez l'adulte plus jeune. Cependant, la recherche dans le domaine des maladies liées à l'âge est encore insuffisante et doit être encouragée et soutenue. Très peu d'études cliniques sont effectuées sur des sujets âgés, en raison de difficultés d'ordre éthique (consentement éclairé...), d'ordre méthodologique (sélection de groupes homogènes...) ou de la durée de telles études. Elles s'avèrent pourtant indispensables pour préciser les posologies, la pharmacocinétique, les risques d'effets secondaires, les interactions possibles...

Une meilleure connaissance des relations, pour le moins compliquées, entre le médicament et l'organisme du sujet âgé devra permettre de prévenir les effets néfastes ou les accidents iatrogéniques considérés comme évitables. Cependant, un autre responsable de tels effets est souvent le mauvais usage du médicament ; il importe donc de promouvoir et de faciliter le « bon usage » du médicament. Ce bon usage peut être favorisé par les informations données à la personne âgée ou à son entourage en vue d'assurer la bonne observance du traitement, par l'adaptation des formes pharmaceutiques et des présentations du médicament et par la vigilance du prescripteur, du dispensateur et de tous les autres professionnels de santé.

Donner au patient âgé toutes les explications sur les conditions d'emploi des médicaments prescrits, en s'assurant qu'elles ont bien été comprises, est indispensable à la bonne observance d'un traitement. Les informations données par les différents praticiens de santé, celles inscrites dans les notices ou celles apparaissant dans une communication institutionnelle doivent être claires et surtout cohérentes ; ceci suppose une bonne coordination entre les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques. La responsabilité du pharmacien dispensateur est fondamentale dans la prévention du mauvais usage par l'information : il doit connaître, le mieux possible, son client âgé et prendre en charge son « éducation thérapeutique ». Les éléments du dialogue pour « bien dispenser » un médicament sont aussi importants que ceux qui sont nécessaires pour le « bien prescrire ».

Les formes pharmaceutiques ne sont pas souvent spécifiquement adaptées au cas des sujets âgés. Il faut privilégier, pour améliorer l'observance, des formes orales solides de taille appropriée et à libération prolongée pour limiter le nombre de prises quotidiennes. Il serait souhaitable que le développement de telles « formes gériatriques » soit encouragé et reconnu comme un progrès thérapeutique. La présentation elle-même du médicament revêt une importance particulière, chez la personne âgée, pour éviter les confusions : il faut qu'elle reconnaisse sa boîte, son comprimé, sa gélule. Sur ce point, la dispensation des médicaments génériques dont les présentations sont souvent différentes de celles du médicament princeps, doit faire l'objet d'explications toutes particulières.

Dernier rempart contre le mauvais usage des médicaments chez le sujet âgé, la vigilance des praticiens de santé, et tout particulièrement du prescripteur et du dispensateur, doit être redoublée. En effet, l'importance des atteintes fonctionnelles varie beaucoup d'une personne à l'autre, entraînant, selon les sujets, des réactions très différentes à un même traitement. De plus, des prescriptions émanant de plusieurs spécialistes qui ne se concertent pas toujours, peuvent conduire à des incompatibilités, graves de conséquence. Le « médecin traitant » et le « dossier médical personnel » devraient apporter une première réponse à ce risque.

Vigilance du prescripteur, mais aussi vigilance du pharmacien dispensateur qui doit pouvoir disposer de toutes les données concernant le patient âgé, ses traitements en cours et, à ce titre, avoir accès au « dossier médical personnel ». Il doit aussi disposer de données sur les interactions médicamenteuses et les associations à risques. Sa vigilance, primordiale dans le contrôle des prescriptions, l'est aussi pour alerter le prescripteur lorsque la personne âgée vient lui signaler l'inefficacité d'un traitement ou l'apparition de réactions anormales.

Ainsi, la spécificité du patient âgé quant aux effets du vieillissement sur son organisme et sur l'activité des médicaments n'a été que peu reconnue jusqu'ici. La recherche expérimentale et clinique doit donc être intensifiée pour mieux connaître cette spécificité et pour compléter l'arsenal thérapeutique propre à la gériatrie. Il importe, par ailleurs, que les praticiens de santé soient mieux formés à la thérapeutique gériatrique et aux précautions à prendre pour bien prescrire et bien dispenser les médicaments en s'assurant de leur bon usage.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Polymédication des personnes âgées : un enjeu de santé publique*
Dossier de presse - 4 septembre 2003
2. *Aging biology and geriatric clinical pharmacology*
McLEAN A.J. and LE COUTEUR D.G.
Pharmacol Rev. 2004, **56** (2), 163-184
3. *Prescription drug use, diagnoses and healthcare utilization among the elderly*
JORGENSEN T., JOHANSSON S. et al.
Ann Pharmacother. 2001, **35** (9), 1004-1009
4. *Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly*
LINJAKUMPU T., HARTIKAINEN S. et al.
J Clin Epidemiol. 2002, **55** (8), 809-817
5. *Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées*
EMERIAU J.P., FOURRIER A. et al.
Bull Acad Natl Med. 1998, **182** (7), 1419-1429
6. *Research strategies in the pharmaceutical industry to cope with the problems of ageing*
LE FUR G., GUILLOT F. et al.
C R.Biol. 2002, **325** (6), 643-654
7. *Les enjeux de la vie. Tableaux de bord Santé*
Ministère de la Santé Publique, 2003
8. *Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study*
BJERRUM L., SOGAARD J. et al.
Eur J Clin Pharmacol. 1998, **54** (3), 197-202
9. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents*
BEERS M.H., OUSLANDER J.G. et al.
Arch Intern Med. 1991, **151** (9), 1825-1832
10. *Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update*
BEERS M.H.
Arch Intern Med. 1997, **157** (14), 1531-1536
11. *Inappropriate prescribing for elderly outpatients*
APARASU R.R. and SITZMAN S.J.
Am J Health Sys Pharm. 1999, **56** (5), 433-439

12. *Ageing and osteoarthritis: a different perspective*
VERZIIL N., BANK R.A. et al.
Curr Opin Rheumatol. 2003, **15** (5), 616-622
13. *Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies*
MALEMUD C.J., ISLAM N. and HAQQI T.M.
Cells Tissues Organs. 2003, **174** (1-2), 34-48
14. *Aging, articular cartilage, chondrocyte senescence and osteoarthritis*
MARTIN J.A. and BUCKWALTER J.A.
Biogerontology. 2002, **3** (5), 257-264
15. *Ageing of the brain*
ANDERSON B.H.
Mechanisms of Ageing and Development.. 2002, **123**, 811-817
16. *The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review*
PETERS A.
J Neurocytol. 2002, **31** (8-9), 581-593
17. *Quels espoirs thérapeutiques pour les cellules souches dans les maladies neurologiques ?*
ROGISTER B.
Bull Mem Acad R Med Belgique. 2003, **158** (5-6), 227-237
18. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge et apoptose*
HADDAD W.M., COSCAS G. et SOUBRANE G.
J Fr Ophtalmol. 2003, **26** (3), 307-311
19. *Influence of short-term antioxidant supplementation on macula function in age-related maculopathy: a pilot study including electrophysiologic assessment*
FALSINI B., PICCARDI M. et al.
Ophtalmology. 2003, **110** (1) 51-60
20. *Autologous transplantation of genetically modified iris pigment epithelial cells: a promising concept for the treatment of age-related macular degeneration and other disorders of the eye*
SEMKOVA I., KREPPPEL F. et al.
Proc Nat Acad Sci USA. 2002, **99** (20), 13090-5
21. *Age-associated cardiovascular changes in health: impact of cardiovascular diseases in older persons*
LAKATTA E.G.
Heart Fail Rev. 2002, **7** (1), 29-49
22. *Age-related endothelial dysfunction: potential implications for pharmacotherapy*
MATZ R.L. and ANDRIANTSITOHAINA R.
Drugs Aging. 2003, **20** (7), 527-550

23. *Cardiovascular aging in heart failure*
OXENHAM H. and SHARPE N.
Eur. J Heart Fail. 2003, **5** (4), 427-434
24. *Stem cell therapy in ischemic heart diseases*
SUNKOMAT J.N. and GABALLA M.A.
Cardiovascular Drug Rev. 2003, **21** (4), 327-342
25. *Le vieillissement de la peau et sa prévention*
PASSERON T. et ORTONNE J.P.
Presse Med. 2003, **32** (31), 1474-82
26. *Effets des médicaments chez les sujets âgés : de la cible pharmacologique au bénéfice/risque* (Table ronde, 16^{ème} Workshop de Pharmacologie Clinique nationale)
LASSALE C., PIETTE F. et JOLLIET P.
Thérapie. 2001, **56** (4), 363-367
27. *L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra Incognita*
PIETTE F. et LE QUINTREC J. L.
Gérontologie et Société, 2002, **103**, 73-91
28. *Le risque de tomber dû à l'administration de benzodiazépine, seule ou en association, chez le sujet âgé*
TILLEMENT J.P., ALBENGRES E. et al.
Thérapie. 2001, **56** (4), 435-440

COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION

Le Groupe de réflexion sur **la physiopathologie et la pharmacologie**, animé par André UZAN, comprenait : M^{me} Monique ADOLPHE, Roger BOULU, François BOURILLET, François CLOSTRE, Pierre DELAVEAU, Jean FÉGER et Jean-Paul TILLEMENT.

Le Groupe de réflexion sur **le bon usage**, animé par Bernard PÉJOUAN, comprenait : Philippe BLANC, Pascal CASAURANG, Georges HAZEBROUCQ.

Coordination des Rapports : François BOURILLET, Jean-Paul CHIRON, Claude SANTINI.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉSENTATION DU RAPPORT	2
RECOMMANDATIONS.....	4
RAPPORT	
<i>Personnes âgées et Médicaments</i>	5
1. ANALYSE DE LA SITUATION	6
1.1 CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS PAR LES PERSONNES ÂGÉES : QUELQUES CHIFFRES	6
<i>Vieillissement de la population et consommation médicale</i>	<i>6</i>
<i>Modifications des comportements en matière de consommation médicale</i>	<i>6</i>
<i>De nouveaux besoins apparaissent</i>	<i>7</i>
1.2 POLYMÉDICATION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE.....	7
<i>Qu'entend-on par polymédication ?</i>	<i>7</i>
<i>Maladies les plus fréquemment rencontrées</i>	<i>8</i>
<i>Médicaments les plus souvent prescrits</i>	<i>8</i>
<i>Associations médicamenteuses les plus fréquemment rencontrées</i>	<i>8</i>
1.3 EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS.....	9
1.4 MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS POUR LA PERSONNE AGÉE	9
2. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES	10
2.1 ORGANES SENSIBLES AU VIEILLISSEMENT	10
<i>Vieillissement du système ostéo-articulaire</i>	<i>11</i>
<i>Vieillissement du système nerveux central</i>	<i>11</i>
<i>Vieillissement des organes des sens</i>	<i>11</i>
<i>Vieillissement du système cardiovasculaire</i>	<i>12</i>
<i>Vieillissement du système cutané.....</i>	<i>12</i>
2.2 VIEILLISSEMENT CELLULAIRE.....	13
3. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTIVITÉ ET LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS	14
3.1 MODIFICATIONS AU COURS DU VIEILLISSEMENT DE L'ACTIVITÉ DES MÉDICAMENTS	14

3.1.1	Modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments	14
3.1.2	Modifications des réponses pharmacodynamiques à certains médicaments	16
	<i>Le réflexe de posture</i>	17
	<i>La réponse circulatoire orthostatique</i>	18
	<i>Les troubles de l'excitabilité cardiaque</i>	19
	<i>La thermorégulation</i>	19
	<i>Les fonctions cérébrales supérieures</i>	19
	<i>Les fonctions rénales</i>	20
	<i>Le tonus musculaire lisse</i>	20
3.2	IMPORTANCE DE TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES ET ADAPTÉS.....	20
4.	PROBLÈMES ACTUELS	21
5.	LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES	23
5.1	DES INFORMATIONS EN VUE D'UNE BONNE OBSERVANCE	23
5.2	DES FORMES PHARMACEUTIQUES ADAPTÉES	24
5.3	DES PRÉSENTATIONS ADAPTÉES	24
5.4	UNE PRESCRIPTION SPÉCIALEMENT VIGILANTE DES MÉDICAMENTS.....	25
5.5	UNE DISPENSATION SPÉCIALEMENT VIGILANTE.....	25
5.6	UNE FORMATION SPÉCIFIQUE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ.....	26
6.	CONCLUSION	27
	BIBLIOGRAPHIE	30
	COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION	32
	TABLE DES MATIÈRES	33



Secrétariat général : 4 avenue de l'Observatoire, F-75270 PARIS Cedex 06

Tél : +33 (0)1 43 25 54 49

mél : info@acadpharm.org

Fax : +33 (0)1 43 29 45 85

www.acadpharm.org