

ANNÉE 2012

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Émilie Bouju

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2012

Le pharmacien d'officine face à l'automédication des personnes âgées :
Principaux médicaments et compléments alimentaires impliqués.

Président : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférences
de Pharmacologie

M. Christophe OLIVIER, Maître de conférences de
Toxicologie

Melle Perrine ROLET, Pharmacien.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES8

LISTE DES TABLEAUX9

LISTE DES ABREVIATIONS10

INTRODUCTION12

PARTIE 1: L'AUTOMEDICATION :ASPECTS ET ENJEUX D'UNE PRATIQUE COURANTE14

1.1. Définition15

1.2. Aspects à envisager15

*1.2.1 Conseils du pharmacien*15

*1.2.2 Armoire à pharmacie familiale*15

*1.2.3 Conseils de l'entourage*17

1.3. Epidémiologie de l'automédication dans la population âgée française17

*1.3.1 Une incidence difficile à évaluer avec précision*17

*1.3.2 Une pratique économique pour le système de santé ?*19

PARTIE 2 : LE SUJET AGE : UN PATIENT NECESSITANT UNE ATTENTION PARTICULIERE21

2.1. Qu'entend-on par sujet âgé ?22

2.2. Modifications physiologiques liées au vieillissement22

*2.2.1 Une métabolisation différente des médicaments*22

a) L'absorption digestive23

b) Distribution et transport23

c) Métabolisation hépatique24

d) Excrétion rénale 24

2.2.2 *Des pathologies chroniques entraînant une polymédication* 25

2.3. Contextes sociaux de la personne âgée27

2.3.1 *Entourage professionnel et familial* 27

2.3.2 *Un certain isolement persiste, surtout en ville*28

2.4. Représentation du médicament chez le sujet de plus de 65 ans28

2.4.1 *Lien social*29

2.4.2 *Lien de dépendance*29

2.4.3 *Aspect normatif*30

2.4.4 *Un moyen de défense contre la douleur et la dépression*31

2.4.5 *Sentiment de sécurité*31

PARTIE 3: AUTOPRESCRIPTION ET CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE CHEZ LES SENIORS32

3.1. Circonstances du recours à l'automédication33

3.1.1 *Economie d'une consultation, manque de « temps »* 33

3.1.2 *Symptômes jugés bénins*33

3.1.3 *Coût*35

3.2. Les antalgiques36

3.2.1	Contexte d'utilisation	36
3.2.2	Métabolisme du paracétamol	37
3.2.3	Une toxicité possible aux doses thérapeutiques pour certains sujets	39
3.2.4	Des risques d'interactions médicamenteuses	40
3.2.5	Des formes combinées et multiples favorisant les surdosages	42

3.3. Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 45

3.3.1	Contexte d'utilisation	45
3.3.2	Mécanisme d'action des AINS	46
3.3.3	Les effets indésirables digestifs	48
3.3.4	Les effets indésirables rénaux	51
3.3.5	Les effets sur la pression artérielle	52
3.3.6	Autres effets indésirables	53
3.3.7	Recommandations d'usage chez la personne âgée	53

3.4. Laxatifs55

3.4.1	Contexte d'utilisation	55
3.4.2	Laxatifs irritants	57
3.4.3	Laxatifs huileux	58
	a) <u>Risque de pneumopathie</u>	58
	b) <u>Risque de carence en vitamines liposolubles</u>	62
3.4.4	Recommandations d'usage chez la personne âgée	62

3.5. Conduite à tenir pour le pharmacien63

3.5.1	Poser les bonnes questions, et surtout de la bonne façon	64
3.5.2	Toujours garder à l'esprit l'éventualité d'une iatrogénie	65
	a) <u>Les malaises et les chutes</u>	66
	b) <u>La confusion mentale</u>	66

c) Les troubles digestifs 67

3.5.3 *Savoir orienter chez le médecin*67

3.5.4 *Prendre le temps d'expliquer au patient*68

PARTIE 4:COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET SUJET AGE71

4.1. Compléments alimentaires : définition et généralités72

4.1.1 *Historique et définitions*72

4.1.2 *Composition*73

4.1.3 *AJR et ANC*74

4.2. Un marché prometteur76

4.2.1 *Les chiffres*76

4.2.2 *Des produits spécialement destinés aux seniors* 79

4.2.3 *Allégations et publicité*80

4.3. Statut en micronutriments du sujet âgé82

4.3.1 *Des déficits apparaissent avec l'âge*83

4.3.2 *Conséquences des déficits en micronutriments*85

a) Troubles immunitaires86

b) Troubles cognitifs86

c) Diminution de la densité osseuse87

d) Stress oxydant87

4.4. Pertinence d'une supplémentation en micronutriments chez la personne âgée89

- 4.4.1 *Une alimentation suffisante et équilibrée avant tout*89
- 4.4.2 *Une supplémentation utile et efficace dans certains cas*90
- 4.4.3 *Une innocuité relative*92

4.5. Etude de deux types de compléments alimentaires destinés aux seniors94

4.5.1 *Compléments à visée articulaire*94

- a) Composition95
- b) Efficacité et intérêt d'une supplémentation97
- c) Innocuité100

4.5.2 *Compléments à visée oculaire*101

- a) Composition102
- b) Efficacité et intérêt d'une supplémentation104
- c) Innocuité108

4.6. Conseils généraux relatifs à l'utilisation des compléments alimentaires chez le sujet âgé109

- 4.6.1 *Eviter le recours aux compléments alimentaires dans certains cas*109
- 4.6.2 *Ne pas associer plusieurs compléments alimentaires*110
- 4.6.3 *Informé son médecin traitant* 112
- 4.6.4 *Distinction entre médicaments et compléments alimentaires* 114

CONCLUSION 116

BIBLIOGRAPHIE117

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Part de l'automédication (en valeur) dans le marché français total du médicament
- Figure 2 : Evolution de la composition corporelle en fonction de l'âge
- Figure 3 : Sensibilité de la personne âgée aux événements indésirables
- Figure 4 : Fréquence de la consommation médicamenteuse selon l'âge chez les sujets souffrant de maladie(s) chronique(s).
- Figure 5 : Les français consultent rarement leur médecin pour une pathologie bénigne
- Figure 6 : Etiologies de la douleur chronique chez la personne âgée
- Figure 7 : Métabolisme du paracétamol à doses thérapeutiques
- Figure 8 : Métabolisme du paracétamol à doses supra thérapeutiques
- Figure 9 : Valeurs de l'INR selon le traitement administré
- Figure 10 : Modalités d'action des AINS
- Figure 11 : Lésions gastriques imputées aux AINS
- Figure 12 : Un exemple de risque iatrogène : les AINS en automédication
- Figure 13 : Les AINS entraînent un risque majoré d'insuffisance cardiaque par rapport au paracétamol
- Figure 14 : Règles de prescription des AINS chez la personne âgée
- Figure 15 : IRM coupe axiale pondérée en T1
- Figure 16 : Coupes scannographiques correspondantes
- Figure 17 : Compléments alimentaires : des lieux de distribution variés
- Figure 18 : Répartition des ventes de compléments alimentaires en 2008
- Figure 19 : De nombreuses références pour les seniors et des allégations variées
- Figure 20 : Stress oxydant et vieillissement
- Figure 21 : Exemples de compléments alimentaires à but articulaire vendus en officine
- Figure 22 : Structure chimique de la glucosamine et de la N-acétyl glucosamine
- Figure 23 : Motif disaccharidique de la chondroïtine
- Figure 24 : Différences d'intensité de la douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (VAS : Visual Analogue Scale) entre le traitement reçu et le placebo.
- Figure 25 : Exemples de compléments alimentaires à visée oculaire vendus en officine
- Figure 26 : Principaux caroténoïdes retrouvés dans les tissus humains et dérivés des caroténoïdes provitaminiques

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Consommation médicamenteuse des différentes tranches d'âge en France

Tableau II : Dépenses de santé selon les différentes tranches d'âge de la population

Tableau III : Quelques spécialités du marché pharmaceutique français contenant du paracétamol disponibles avec ou sans ordonnance

Tableau IV : Classification des AINS selon leur sélectivité

Tableau V : Causes de constipation chez la personne âgée

Tableau VI : Symptômes et signes cliniques retrouvés dans la pneumopathie lipidique

Tableau VII : Présentations cliniques de la pneumopathie lipidique

Tableau VIII : Charte du bon usage de l'automédication : un moyen de diminuer la iatrogénie

Tableau IX : Les Apports Journaliers Recommandés

Tableau X : Le marché des compléments alimentaires en Europe

Tableau XI : Les ANC en Vitamines chez la personne âgée

Tableau XII : Les ANC en oligo-éléments et minéraux chez le sujet âgé

Tableau XII : Composition quantitative de 5 compléments alimentaires à visée oculaire

Tableau XIV : Comparaison entre les doses de l'AREDS et les AJR et ANC pour la population française

Tableau XV : Composition quantitative de AZINC OPTIMAL ADULTES®

Tableau XVI : Composition quantitative de NUTRICAPS ANTI-CHUTE®

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFIPA : Agence Française

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJR : Apports Journaliers Recommandés

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail

AREDS : Age-Related Eye Disease Study

ATBC : Alpha-Tocopherol Beta-Carotene

AVK : Anti Vitamines K

CARET : Carotene and Retinol Efficacy Trial

CCAF : Comportements et Consommations Alimentaires en France

COX : Cyclo Oxygénase

CREDOC : Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de vie

CREDES : Centre de Recherche, d'Études et de Documentation en Economie de la Santé (devenu IRDES)

CYP : Cytochrome P

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Docosahexaenoic Acid (acide docosahexaénoïque)

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

DP : Dossier Pharmaceutique

EIM : Évènement Indésirable Médicamenteux

EPA : Eicosapentaenoic Acid (acide eicosapentaénoïque)

ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale

EVA : Étude du Vieillissement Artériel

FA : Fibrillation Auriculaire

FACIT : Folic Acid and Carotid Intima-Media Thickness

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRS : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine

LAST : Lutein Antioxidant Supplementation Trial

MIN.VIT.AOx : Minéraux Vitamines Anti Oxydants

MVM : Multi Vitamins Mineral

NAPQI : N-Acétyle Para benzo-Quinine Imine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORS : Observatoire Régional de la Santé

OTC : Over The Count

PG : Prostaglandine

POLA : Pathologies Oculaires Liées à l'Âge

PNSL : Pôle Nutrition Santé Longévité

SDCA : Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

SMOG : Screening Medications in the Older Drug User

SU.VI.MAX : SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

INTRODUCTION

En 2011, les sujets plus de 65 ans représentaient presque 11 millions de personnes en France, soit environ 17% de la population totale. À l'horizon 2050, les instituts statistiques (INSEE) estiment la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans à 26%. L'allongement de l'espérance de vie et le taux de natalité stable rendent le vieillissement de la population française inéluctable. Au delà des questions économiques soulevées par le financement des retraites et de la dépendance des seniors, se pose un véritable enjeu de santé publique.

Face aux déremboursements de médicaments et à la mise en place des franchises médicales, l'automédication semble une pratique en progression. Même si les personnes âgées s'automédiquent *a priori* moins que les adultes plus jeunes, presque 9% d'entre elles reconnaissent néanmoins acheter des médicaments sans ordonnance.

L'automédication ne se résume toutefois pas uniquement à l'achat spontané de médicaments, elle se retrouve dans toutes les situations où un patient se dispense d'avis médical pour se soigner. On peut ainsi parler d'automédication au sens large, lorsqu'un complément alimentaire est consommé dans le but d'améliorer la santé, ou en alternative aux médicaments.

En premier lieu, il s'agit de délimiter la notion d'automédication et d'estimer sa portée chez les personnes âgées. Puis, nous étudierons les spécificités physiologiques et sociales des sujets âgés. Nous aborderons ensuite les répercussions de l'automédication sur leur santé, à travers les exemples de trois classes de médicaments fréquemment utilisées. Nous proposerons une conduite à tenir du pharmacien d'officine face à ces situations potentiellement iatrogènes.

D'autre part, après des précisions d'ordre législatif, et l'étude du statut nutritionnel des personnes âgées, nous évoquerons également l'usage des compléments alimentaires au

sein de cette population. Bien que ces derniers ne soient pas des médicaments (ils ne peuvent en aucun cas revendiquer une quelconque action sur une pathologie), ils visent, pour certains d'entre eux, à améliorer un statut nutritionnel ou corriger une fonction biologique. Deux exemples de compléments alimentaires seront analysés, nous déterminerons les bénéfices et les risques associés à leur consommation.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé proche des personnes âgées. Il doit connaître les dangers potentiels liés à toutes les formes d'automédication et ainsi participer activement à leur prévention auprès de ces patients fragiles.

**PARTIE 1 :L'AUTOMEDICATION : ASPECTS ET
ENJEUX D'UNE PRATIQUE COURANTE**

1.1 Définition

L'automédication se définit en général comme l'utilisation d'une substance médicamenteuse, ou supposée comme telle, sans avis médical. Le patient lui-même décide d'instaurer son propre traitement. Nous constatons donc que, non seulement cette pratique résulte d'une auto prescription mais qu'elle découle également d'un autodiagnostic. Malgré une dénomination récente, c'est en réalité une pratique ancienne et connue depuis toujours : « Faites-vous médecin vous même », pouvons-nous entendre dans le *Malade Imaginaire* de Molière.

1.2 Modalités d'automédication

Quand nous parlons d'automédication, nous considérons en général tous les traitements achetés sans prescription médicale. Nous pouvons donc inclure les médicaments OTC (« Over The Count ») qui sont accessibles directement au patient sans nécessité d'une ordonnance, mais aussi les traitements non allopathiques tels que l'homéopathie, la phytothérapie et également les différents compléments alimentaires.

1.2.1 Conseil du pharmacien

Les français se rendent régulièrement à l'officine pour y acheter des médicaments sans ordonnance de leur médecin, c'est l'aspect d'automédication le plus connu. Devant des symptômes qu'il juge sans gravité, le patient demande directement au pharmacien ce qu'il peut obtenir pour se soigner

1.2.2 Armoire à pharmacie familiale

En France, le tiers payant est systématique, les français ont l'habitude de ne pas dépenser d'argent pour leurs traitements, et font donc nécessairement moins attention aux quantités de médicaments dispensées. Ils veulent en général que le pharmacien leur délivre l'intégralité du traitement noté sur l'ordonnance (même si parfois, le nombre de boîtes

prescrites est clairement surévalué), ils estiment y avoir droit. En France, les médicaments sont dispensés par boîte et non au comprimé près, les conditionnements sont rarement adaptés à la durée exacte du traitement. Les médicaments antalgiques notamment, sont souvent délivrés en quantité importante : une boîte d'IXPRIM® contient 20 comprimés, une boîte de DAFALGAN CODEINE® en contient 16 ; or, il n'est pas rare de rencontrer des ordonnances mentionnant la posologie maximale pour des durées de 10 à 15 jours. A raison de 6 comprimés par jour (en trois prises), le patient sort de la pharmacie avec 3 à 5 boîtes d'antalgiques de pallier II. Non seulement des posologies inférieures suffisent dans la plupart des cas, mais les douleurs sont aussi soulagées rapidement et le sujet cesse souvent le traitement de lui-même avant la fin de la durée prescrite. La plupart des patients se voit donc délivrer des quantités supérieures à ce qui est nécessaire. Ce mode de délivrance favorise le stockage de médicaments au domicile des particuliers.

Nous savons que 97% des foyers français conservent les médicaments restants lorsque le traitement prescrit est terminé (Michot-Casbas, 2008). Chez la personne âgée, la « réserve » de médicaments est souvent impressionnante, les quantités délivrées sont en effet particulièrement importantes, et une majorité de ces médicaments n'est pas utilisée en totalité. L'usage de médicaments prescrits antérieurement est donc à prendre en compte lorsque l'on parle d'automédication. Cet aspect est le plus difficile à évaluer, peu d'études se concentrent sur cette pratique. Seuls les soignants (médecins et infirmières) intervenant à domicile peuvent témoigner des réserves accumulées chez leurs patients.

On imagine dès à présent quels peuvent être les dangers associés à l'automédication lorsque le patient s'affranchit à la fois de l'avis de son médecin et de celui du pharmacien d'officine. Les conditions de conservation sont très souvent mauvaises : 67% des particuliers stockent leurs médicaments dans des armoires à pharmacies situées dans la salle de bain (Michot-Casbas, 2008), où l'humidité et la température fluctuent fortement. Ces variations n'assurent pas une stabilité optimale des médicaments. De plus, les informations concernant le produit sont parfois manquantes (emballage, notice) et les dates de péremption rarement vérifiées. Il existe donc un risque pour le patient de s'administrer un médicament inadéquat dans le premier cas ou moins actif dans le second cas.

1.2.3 Conseils de l'entourage

Cette dernière modalité semble la plus dangereuse. En effet, lorsque le patient réutilise un médicament précédemment prescrit pour lui-même, il y a peu de risques d'allergies ou d'interactions avec son traitement habituel car ces données auront été préalablement vérifiées par le médecin lors de la consultation médicale initiale. Pour le patient, le risque principal dans ce cas, est avant tout le mauvais diagnostic, il réutilisera le traitement pour des symptômes qu'il jugera similaires avec l'éventualité d'utiliser un produit inapproprié voire dangereux avec sa pathologie aigüe.

En revanche, en ce qui concerne l'usage de médicaments conseillés par des proches, les risques d'évènements indésirables sont *a priori* beaucoup plus élevés. Aucune consultation préalable n'a eu lieu, les risques d'interactions et les allergies potentielles n'ont pas été évalués par un médecin, ni par un pharmacien, les doses à administrer et les modalités de prise sont souvent méconnues, et les notices ne sont pas lues. Les risques sont également élevés lorsque le patient réutilise un médicament prescrit antérieurement. En effet, même si les éventuelles allergies ont été initialement explorées par le médecin, les interactions demeurent possibles. Enfin, la pertinence du traitement est laissée à la seule appréciation du patient, et nous pouvons craindre que la molécule choisie soit inefficace, inappropriée, voire dangereuse.

1.3 Epidémiologie de l'automédication en France et chez la personne âgée

1.3.1 Une incidence difficile à évaluer avec précision

Au cours de ce travail, nous considérerons la personne âgée comme quelqu'un ayant plus de 60ans, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La France est l'un des pays européens qui consomme le plus de médicaments. En revanche, l'automédication représente une part relativement faible (figure 1) du marché pharmaceutique puisqu'elle est estimée à 8% (en valeur) de la consommation médicamenteuse globale (Baumelou & Coulomb, 2006).

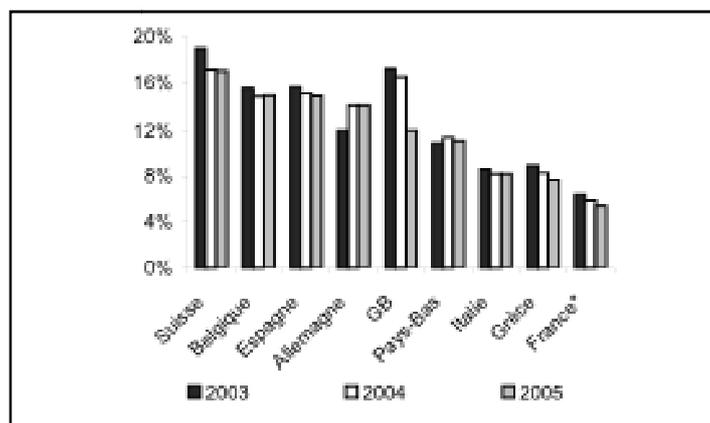


Figure 1 : Part de l'automédication (en valeur) dans le marché total du médicament(Extrait de : Baumelou& Coulomb, 2006)

En France, les plus de 65 ans représentent 16% de la population globale, ils réalisent néanmoins 39% des dépenses de santé (Legrain, 2005). Ce chiffre peut s'expliquer en partie par l'allongement de l'espérance de vie qui fait augmenter la proportion de personnes de plus de 65 ans en France, de plus, le nombre de pathologies graves et/ou chroniques, croît avec l'âge. Les dépenses engendrées sont donc majorées.

L'automédication est difficile à chiffrer en France, l'enquête ESPS du CREDES en 2000 (Legrain, 2005) estime que 8,6% des plus de 65 ans ont acheté un médicament sans ordonnance en un mois (tableau I). De plus, 4% des médicaments obtenus par les personnes âgées le sont sans prescription. Cependant, ces chiffres ne tiennent pas compte des médicaments stockés éventuellement réutilisés.

Nous constatons malgré tout que la proportion de personnes âgées consommant des médicaments non prescrits diminue chez les sujets les plus âgés : 7,5% chez les 74-84 ans et 6,5% chez les plus de 84 ans. Les générations les plus anciennes ont vraisemblablement encore un fort attachement à l'avis de leur médecin.

	Pharmacie		Ensemble de la pharmacie
	prescrite	non prescrite	
65-74 ans	62,9 %	9,3 %	64,9 %
75-84 ans	68,2 %	7,5 %	70,2 %
85 ans et plus	67,2 %	6,5 %	69,3 %
Ensemble des 65 ans et plus	64,8 %	8,6 %	66,7 %
Ensemble des moins de 65 ans	30,2 %	8,0 %	34,5 %
Ensemble de la population	34,5 %	8,0 %	38,5 %

Source : CREDES, Enquête ESPS 2000.

Tableau I : Consommation médicamenteuse (sur un mois) des différentes tranches d'âge en France (Extrait de : Auvray&Sermet, 2002)

Concernant, l'avis de la population globale sur l'automédication (Enquête pour la Mutualité Française, 2007), 67% des français ont un jugement positif sur cette pratique. Pour 40% des sujets, l'automédication est perçue comme le fait de « se soigner soi-même sans aller chez le médecin », pour 30% des interrogés cela signifie « passer par son pharmacien pour se soigner sans aller chez le médecin ». On retrouve 15% de sondés qui considèrent que c'est « choisir soi-même les médicaments que l'on prend pour se soigner ».

1.3.2 Une pratique économique pour le système de santé ?

S'affranchissant d'une consultation médicale, l'automédication semble, au premier abord, un moyen pour la sécurité sociale de réduire ses dépenses. En effet, sans consultation à rembourser, et sans médicaments prescrits, on peut imaginer qu'elle permet de réelles économies.

En réalité, et plus précisément chez les sujets âgés, l'automédication est responsable d'une proportion non négligeable de la dépense de santé. Une étude (Olivier, 2009) s'est intéressée aux hospitalisations (via le service des urgences) imputables à des événements iatrogènes médicamenteux chez les plus de 65 ans. Au CHU de Toulouse, on a ainsi constaté que 8,7% des admissions aux urgences l'étaient pour un événement médicamenteux. Les

différents facteurs de risque mis en évidence sont notamment : le nombre de médicaments prescrits, l'automédication, l'usage d'anticoagulants, et la prise d'antibiotiques.

D'autres sources (Corpus de Gériatrie, 2000) estiment que les pathologies iatrogènes représentent 5 à 10% des motifs d'hospitalisation après 65 ans, ce chiffre monte à 20% chez les plus de 80 ans. Toutes ces admissions ne sont évidemment pas imputables à l'automédication, mais cette dernière constitue un facteur de risque. Ces séjours hospitaliers entraînent des soins, des mobilisations de personnel médical, des aides particulières pour le retour à domicile. Nous concluons que le patient âgé peut, tout en ayant recours à l'automédication, représenter des dépenses importantes pour l'assurance maladie.

Même si un événement indésirable peut évidemment se produire avec un médicament prescrit, nous imaginons dès à présent les conséquences que peut avoir l'automédication. En effet, une telle pratique engendre des retards de diagnostic : consultation reportée, symptômes masqués par le produit auto prescrit, etc.

L'automédication apparaît alors, non seulement comme une pratique coûteuse pour la société, mais également dangereuse pour les patients.

PARTIE 2:LE SUJET AGE, UN PATIENT FRAGILE

NECESSITANT UNE ATTENTION PARTICULIERE

2.1 Qu'entend-on par sujet âgé ?

Au cours de ce travail, on considérera la définition de l'OMS qui décrit la personne âgée comme ayant plus de 60 ans. Avec l'allongement de l'espérance de vie, cette définition devrait probablement être revue, en effet, de nombreux « jeunes seniors » de 65-70 ans sont désormais en très bonne santé et plutôt éloignés de l'image du vieillard dépendant.

La définition sociale commune désigne volontiers une personne retraitée, à partir de 65 ans ; le gériatre considère plutôt un patient âgé comme ayant dépassé les 75-80 ans. Serge Guérin, sociologue, souligne que l'âge est un construit social qui évolue selon les normes que s'impose la société. Il estime que l'âge a « rajeuni » du fait de l'allongement de l'espérance de vie et des meilleures conditions de santé des seniors (Guérin, 2007). Ce terme de senior, tout celui de personne âgée est un détour pour éviter d'employer les termes « vieillard » ou « vieux » souvent perçus négativement.

En réalité, plus que l'âge véritable du patient, c'est le concept anglo-saxonne « frail elderly » (personne âgée fragile) qui nous intéressera plus spécifiquement (Siguret *et al*, 2009). Cette notion définit évidemment un sujet d'âge avancé mais également souffrant de plusieurs pathologies associées et par conséquent, polymédiqué.

2.2 Modifications physiologiques liées au vieillissement

Même si l'âge en soi n'est pas le facteur de risque essentiel en iatrogénie, il existe une certaine vulnérabilité du sujet âgé aux événements indésirables. Les altérations physiologiques et la polymédication qui en découlent diminuent fortement les capacités du senior à répondre à un stress, qu'il soit physique, pharmacologique ou environnemental.

2.2.1 Une métabolisation différente des médicaments

La fréquence des événements indésirables médicamenteux chez les sujets âgés est en partie expliquée par des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement.

a) L'absorption digestive

La vidange gastrique se fait plus lentement, la surface digestive diminue, le pH gastrique augmente, alors que la motilité gastro-intestinale se réduit. Ces changements pourraient, à priori, influencer sur la vitesse d'absorption ainsi que sur la quantité absorbée, mais en pratique, le vieillissement de l'appareil digestif interfère peu avec l'absorption et la biodisponibilité de la majorité des molécules.

b) La distribution et le transport

Chez la personne âgée, et ceci est d'autant plus flagrant chez le sujet dénutri, on observe une réduction du taux d'albumine plasmatique, et un amoindrissement de ses sites de fixation. La fraction libre active des médicaments est donc plus importante. Leur toxicité potentielle est donc majorée.

La masse maigre et l'eau totale de l'organisme décroissent également (figure 3), on imagine aisément les risques de surdosage des molécules hydrosolubles. La masse grasse de l'organisme est en revanche supérieure, ce qui favorise l'accumulation et la diffusion prolongée des substances liposolubles. Cette modification de la composition corporelle rend les sujets âgés plus vulnérables aux événements indésirables médicamenteux (EIM).

Les benzodiazépines, notamment, sont lipophiles, et leur demi-vie est considérablement allongée, passant de 20 à 30 heures chez le sujet jeune à 85 heures chez le plus de 65 ans (pour le flunitrazépam). Le principal risque dans ce cas est le surdosage par accumulation, puisque, lorsque le sujet prend un nouveau comprimé, la dose précédente n'est pas éliminée en totalité par l'organisme. On imagine dès à présent, les conséquences : chutes plus fréquentes, confusion, somnolence, etc.

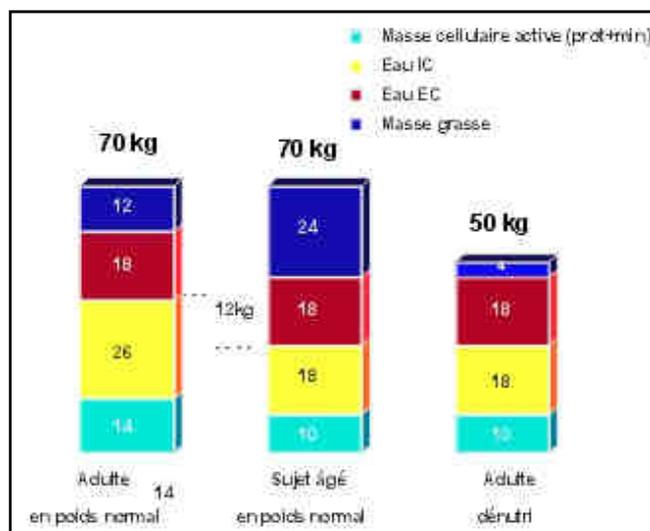


Figure 2: Composition corporelle en fonction de l'âge(Extrait de : Gerber *et al*, 2003).

c) Les métabolisations hépatiques

Les métabolisations des médicaments réalisées par le foie sont affectées par la diminution de la masse de cet organe (d'environ un tiers) et du flux sanguin hépatique. Les capacités de métabolisation du foie sont donc diminuées, mais elles restent variables d'une molécule à l'autre.

d) L'excrétion rénale

Le flux sanguin rénal, la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaires sont aussi abaissés avec l'âge. On considère que le flux sanguin rénal diminue de 1% par an à partir de la quarantaine (Ankri, 2002). La fonction rénale est un facteur à prendre en compte impérativement car, au contraire du « vieillissement hépatique », elle nécessite une adaptation posologique quasi systématique.

Enfin, on sait que certains organes ont une sensibilité accrue aux médicaments, comme le cerveau aux psychotropes. En effet, la diminution du flux sanguin cérébral et les changements de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique allongeraient le temps d'exposition du tissu cérébral aux médicaments (Ankri, 2002). La régulation par le système

nerveux autonome est également moins efficace (incontinence urinaire, hypotension orthostatique).

En somme, on retiendra que les médicaments ne sont pas tous concernés par les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement, qu'il existe des variations inter-individuelles et que les conséquences cliniques demeurent incertaines. A l'exception du rein, pour lequel il est avéré que des modifications posologiques sont nécessaires chez la personne âgée.

2.2.2 Des pathologies chroniques entraînant une polymédication

Les patients âgés sont aussi ceux qui présentent le plus de pathologies chroniques. L'hypertension artérielle, le diabète, les maladies veineuses, digestives, rhumatologiques, cardiaques, sont surreprésentées chez les plus de 65 ans.

	Personnes âgées de 65 ans et plus	Personnes âgées de moins de 65 ans	Ensemble de la population
Enquête permanente sur la prescription médicale			
Nombre de boîtes par ordonnance	8	5	6
Nombre de conditionnements par ligne	2,4	2,0	2,1
Nombre de lignes par ordonnance	3,4	2,6	2,8
Coût par ordonnance	71 €	37 €	45 €
% de séances suivi d'une ordonnance	83 %	77 %	78 %
Coût par conditionnement	9 €	8 €	8 €
Durée de traitement	41 j	29 j	32 j

Tableau II : Dépenses de santé selon les différentes tranches d'âge de la population

(Extrait de : Legrain, 2005)

Cette polypathologie qui caractérise la personne âgée implique également une polymédication. En effet, l'ordonnance d'un senior (65-75ans) comporte en moyenne 3,4 lignes, et le nombre de médicaments prescrits croît avec l'âge, il passe à 3,8 chez les plus de 85 ans (tableau II). Cette polymédication, on le comprend aisément, n'est pas sans conséquences délétères :

Elle majore le risque d'évènements iatrogènes médicamenteux (EIM), on remarque que leur incidence augmente avec le nombre de médicaments administrés : 4% des patients prenant 5 médicaments par jour sont touchés par des EIM, 10% des patients consommant 6 à 10 médicaments quotidiens, 28% des personnes ayant 10 à 15 médicaments. Ces accidents iatrogènes sont évidemment d'autant plus fréquents chez les sujets qui s'automédiquent. On sait également qu'une limitation raisonnée du nombre de molécules prescrites diminue significativement les effets indésirables sans réduire la qualité de vie.

Elle favorise la mauvaise observance, le patient sélectionne les médicaments effectivement pris, et ceci de manière aléatoire, il s'expose donc à des échecs thérapeutiques (figure 3).

Elle augmente également la dépense de santé, non seulement par le coût des médicaments plus nombreux, mais aussi par ses conséquences (pouvant conduire à des consultations supplémentaires, voire à des hospitalisations).

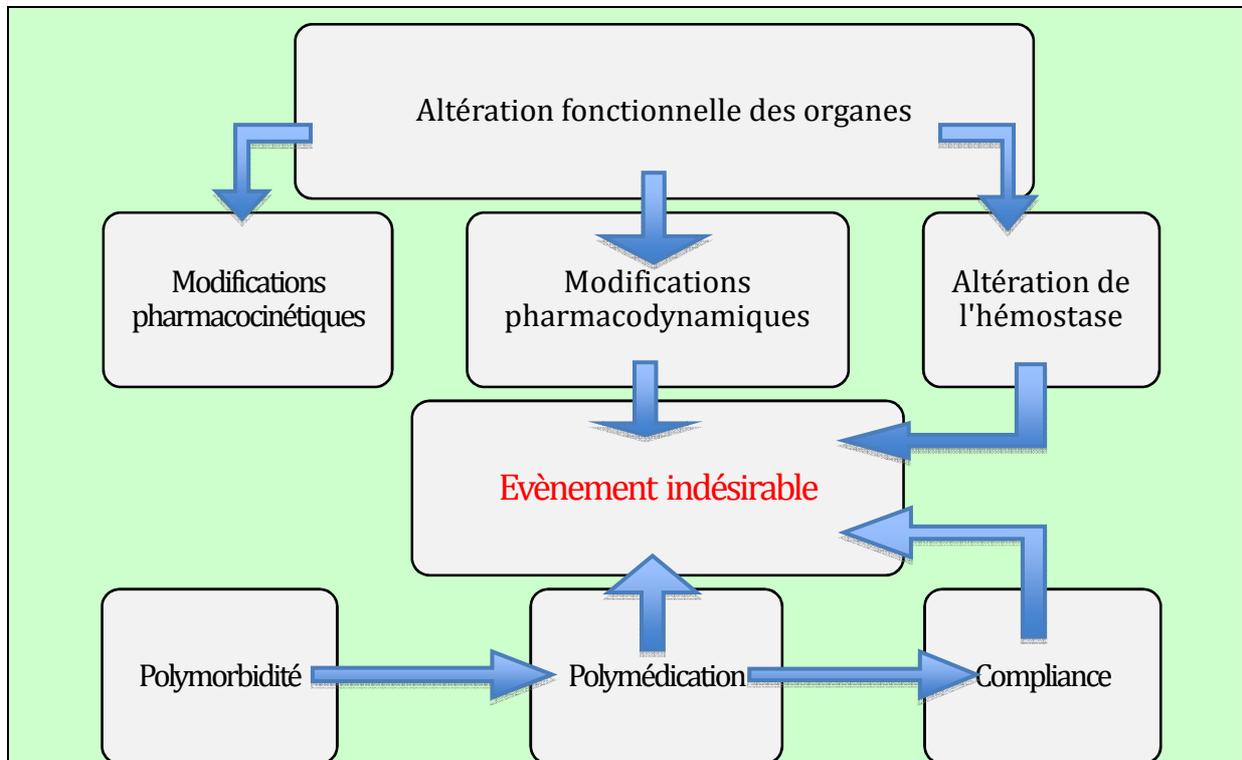


Figure 3: Sensibilité de la personne âgée aux évènements indésirables

(D'après Corpus de gériatrie, 2000).

2.3 Contextes sociaux de la personne âgée

2.3.1 Entourage professionnel et familial

Pour comprendre les comportements des personnes âgées envers les médicaments et leur idée de la santé en général, il est important de s'intéresser aux personnes avec qui elles entretiennent des relations au quotidien. Ces interactions se réalisent toutefois de manière complètement différente en ville et en campagne (Enquête ORS Franche-Comté, 2003). En zone rurale, l'entourage du senior semble bien développé. Dans les petites communes, chacun se connaît. Il existe un véritable réseau autour du patient, incluant le médecin généraliste, le pharmacien, l'infirmière et souvent, l'aide à domicile.

Les aides ménagères sont très souvent fortement impliquées dans la médication des patients âgés, il n'est pas rare qu'elles viennent elles-mêmes à la pharmacie se procurer les traitements, en transmettant les conseils et recommandations, elles assurent alors le relais entre le pharmacien et le patient.

Les infirmières à domicile jouent également un rôle important, elles visitent parfois quotidiennement les patients, préparent les semainiers et ont un accès direct à l'armoire à pharmacie. Elles peuvent alors en évaluer et trier le contenu, et anticiper un stockage trop important de médicaments.

Le pharmacien est régulièrement sollicité pour des conseils ou des compléments d'informations. A la campagne, les patients âgés se rendent toujours dans la même officine et entretiennent souvent des relations chaleureuses avec leur pharmacien. Le médecin généraliste, même s'il conserve un statut social respecté, reste une personne de confiance pour les seniors : 82% d'entre eux font confiance aux prescriptions de leur médecin traitant.

L'entourage familial est jugé plus présent en zone rurale qu'en ville. Même si la plupart des sujets âgés sont autonomes dans leur médication, les enfants sont en général au courant des pathologies et traitements de leurs parents.

2.3.2 Un certain isolement persiste, surtout en ville

En ville, ces mêmes réseaux existent autour des personnes âgées, mais les pharmacies sont plus nombreuses, avec plus de personnel, et les patients ont la possibilité de fréquenter plusieurs officines. En zone urbaine, l'entourage familial des personnes âgées est plutôt jugé insuffisant. L'épisode de la canicule de 2003 est parfois cité comme argument pour montrer que les familles ont été absentes, à l'opposé, il ne semble pas y avoir eu de surmortalité chez personnes âgées vivant à la campagne.

Enfin, même une famille prévenante et attentive ne peut être constamment aux côtés du patient âgé. Lorsqu'il se retrouve face à son ordonnance, souvent longue et complexe, ce dernier est parfois démuné. Un traitement mal expliqué, des génériques non clairement identifiés, des formes galéniques inadaptées (comprimés trop gros, difficultés à avaler) sont autant de facteurs qui favorisent les échecs thérapeutiques et les EIM. Un traitement mal compris par le patient peut conduire à une mauvaise hiérarchisation des médicaments : certains médicaments vitaux ne seront pas distingués des molécules destinées à pallier les pathologies secondaires, et l'observance peut s'en trouver altérée. De plus, certains handicaps compliquent la prise effective des médicaments : des troubles visuels, des tremblements des mains, difficultés de préhension (arthrose) vont évidemment être des obstacles à l'administration.

2.4 Représentation du médicament chez les plus de 65 ans

Pour approfondir ce travail sur l'automédication des personnes âgées, il paraît indispensable d'évoquer les différents liens qu'elles établissent vis-à-vis des médicaments et ce que ces derniers évoquent chez eux.

Une étude française (Hauchardet *al*), parue en 2006 dans la revue *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, s'est intéressée à ce sujet. La représentation sociale prend ici la définition de « savoir de sens commun », il s'agit d'« une forme de connaissance, socialement élaborée et partagée, ayant une visée pratique et concourant à la

construction d'une réalité commune à un ensemble social ». L'ensemble social considéré ici est représenté par les personnes de plus de 65ans.

La relation au médicament se révèle ambiguë, en effet, même si une large proportion des seniors fait confiance aux prescriptions de leur médecin, seuls 68% d'entre eux les estiment efficaces. 61% des personnes interrogées pensent que le médicament conserve la santé, et presque 50% le jugent également comme « une drogue qui empoisonne ». Ainsi, seuls 28% des seniors se déclarent tout à fait rassurés lors de la prise d'un médicament. En outre, l'hygiène de vie est aussi améliorée pour conserver une bonne santé : 41% des sujets de l'échantillon contrôlent leur alimentation, 59% ont une activité physique et 72% d'entre eux estiment que réaliser des activités intellectuelles est essentiel.

Malgré la bivalence du rapport au remède médicamenteux, cinq items, liant la personne âgée à la santé et au médicament, ont pu être mis en évidence, ils établissent ce qu'on nomme représentation sociale du médicament.

2.4.1 Le lien social

Il est apparu comme primordial au cours de cette analyse, en effet, les relations avec la famille et les professionnels de santé interviennent dans l'équilibre psychologique et physique du patient. Les capacités d'écoute et l'empathie du médecin sont capitales pour le patient, et sont indispensables au maintien d'une bonne relation. Les rapports sociaux sont reconnus comme facteurs favorisant le bien-être et une bonne santé.

2.4.2 Le lien de dépendance

Cet item est directement corrélé à la prise de psychotropes. Les personnes âgées sont en effet les plus consommatrices de cette classe de médicaments : 29% prennent des hypnotiques et 13% consomment des antidépresseurs. La dépendance à l'égard de ces substances est bien réelle, les sujets déclarent : « on ne peut plus s'en passer ». Les raisons en sont multiples, premièrement le déclin physiologique est associé à une augmentation du

nombre de pathologies, ce qui conduit inévitablement à une consommation accrue de médicaments (dont les psychotropes).

De plus, le vieillissement provoque des diminutions capacitaires et des questionnements existentiels qui refont surface pendant la nuit, et qui peuvent représenter une source d'angoisse. Enfin, il a été prouvé que les troubles du sommeil sont plus fréquents quand on avance en âge, et qui justifient un recours aux psychotropes.

2.4.3 Aspect normatif

Au fur et à mesure du vieillissement, le patient prend conscience que sa santé se détériore, la prise de médicaments revêt alors un caractère inévitable. Une grande proportion des personnes âgées est effectivement polymédiquée (figure 4) : « on est obligé de prendre des médicaments parce qu'on est malade et parce qu'on vieillit ». Le médicament devient l'expression d'une norme du vieillissement, il devient indispensable et investit la vie quotidienne de l'individu. Celle-ci sera désormais articulée autour du médicament et de ses modalités de prise.

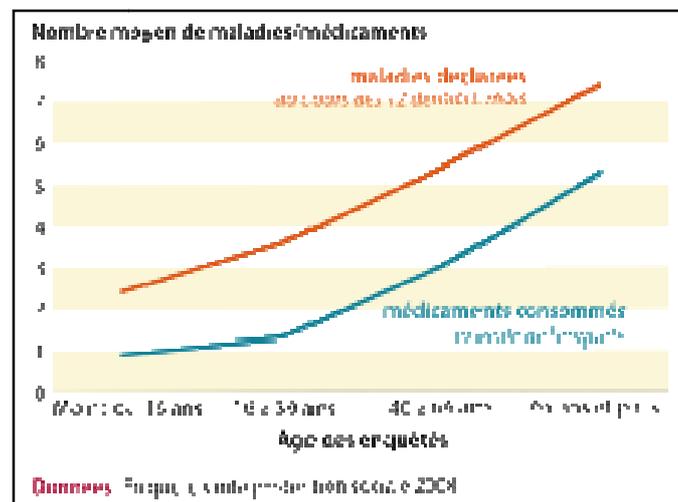


Figure 4 : Consommation médicamenteuse en fonction de l'âge et des maladies chroniques (Clerc *et al*, 2010).

2.4.4 Un moyen de défense contre la douleur et la dépression

La personne âgée est particulièrement confrontée à la souffrance, qu'elle soit physique ou morale. Ces accès douloureux et leur anticipation par le patient, sont des notions synonymes de stress. Il peut arriver qu'un remède soit conservé en prévision de la douleur ou qu'il soit même pris en l'absence de celle-ci. Les traitements médicamenteux, notamment les antidépresseurs et les antalgiques, compensent en quelque sorte une peur de souffrir.

2.4.5 Une sensation de sécurité

Le médicament est, malgré la représentation ambivalente qu'il suggère, reconnu comme conservant la santé. Il rassure celui qui le prend, il maintient un lien avec le pharmacien. Cet aspect « sécurisant » du médicament est peut-être à modérer depuis les récents problèmes sanitaires(notamment autour du MEDIATOR®) et les médicaments sous surveillance de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Il est probable que ces faits ont altéré la confiance dans le médicament, la notion de « drogue qui empoisonne » serait sans doute beaucoup plus souvent évoquée si les sujets étaient interrogés aujourd'hui.

On assiste actuellement, parallèlement aux progrès des connaissances médicales, à un intérêt croissant pour les « médecines douces » répondant à un refus de la dépendance au médecin. Santé et maladie sont désormais au cœur de nombreux débats et problèmes collectifs. Chez le sujet âgé, « avoir la santé » signifie vivre, « non pas nécessairement sans maladie » mais de maintenir « un état fonctionnel qui permet de vivre comme on le désire ».

En somme, cette étude montre que la médication occupe une place capitale au sein du cadre social et médical de la personne âgée. Devant l'angoisse représentée par le vieillissement, rester en bonne santé le plus longtemps possible demeure le principal souhait des seniors. Les différents aspects du médicament pour le sujet âgé ayant été évoqués, il est maintenant question d'étudier les circonstances et conséquences de l'automédication.

PARTIE 3 :

AUTO PRESCRIPTION ET AUTOCONSOMMATION

MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE

Dans cette troisième partie, nous étudierons les différentes motivations amenant les sujets à s'automédiquer, nous détaillerons ensuite les classes pharmacologiques fréquemment utilisées sans avis médical par les personnes âgées et les risques associés.

3.1 Circonstances du recours à l'automédication

3.1.1 Manque de temps du praticien

Les omnipraticiens sont amenés à être de moins en moins nombreux, en particulier dans les campagnes où leur densité diminue. Il s'agit en effet d'une filière qui souffre d'un certain désintérêt de la part des étudiants en médecine. De plus, ils sont sans aucun doute plus sollicités depuis la mise en place du parcours de soins coordonné, leur disponibilité est donc vraisemblablement plus faible qu'auparavant. Les patients âgés ont encore à l'esprit l'époque où le recours au médecin ne se faisait pas à la légère. Ils ont parfois tendance à attendre la dernière minute pour consulter, et peuvent ainsi se heurter à l'absence ou l'indisponibilité de leur généraliste.

Par ailleurs, la personne âgée conserve un fort attachement à « son » médecin, dont le statut social reste respecté (ORS Franche Comté, 2003). Cette « aura » du professionnel est particulièrement présente en campagne où le savoir et les conseils du « docteur » sont écoutés plus attentivement qu'en ville. Enfin, le sujet âgé, est suivi régulièrement : tous les trimestres, voire tous les mois par son praticien référent ; ce qui encourage une relation étroite avec ce dernier. Lorsque son généraliste ne peut le recevoir pour un problème aigu, le sujet âgé préférera souvent demander conseil à son pharmacien ou s'automédiquer plutôt que consulter un remplaçant.

3.1.2 Symptômes jugés bénins

La sensation de « non gravité » est une circonstance fréquente du recours à l'automédication. Cette notion fait appel au savoir médical profane (Barthe, 1990) qui se construit à la fois sur les échanges avec les proches et sous l'influence des médias (télévision, presse « santé »).

Les conseils des voisins et amis de la même génération, vantant l'efficacité de certains traitements, sont courants chez les personnes âgées (ORS Franche-Comté 2003). Les revues destinées aux seniors abritent de nombreux articles relatifs à la santé et au bien-être, elles constituent une source d'informations médicales importante. La publicité, diffusée par le biais de ces mêmes magazines ou par la télévision, propose des produits diététiques, de phytothérapie, mais aussi des médicaments disponibles en vente libre. Internet représente également une source accessible d'information médicale, mais relativement peu utilisée par les personnes âgées. Il semblerait également que les sources de savoir médical favorisées diffèrent selon le niveau socio-économique des sujets.

Ces multiples références donnent au patient la sensation de pouvoir traiter par eux-mêmes certains problèmes de santé : ils « savent » quand ce n'est pas grave. Ainsi, un nez qui coule, des maux de tête, ou d'autres symptômes jugés bénins, amèneront le sujet à prendre un médicament de son armoire à pharmacie ou à se rendre dans une officine, sans prendre rendez-vous chez le médecin. En 2011, presque 50% des français interrogés admettent ainsi un recours de plus en plus limité à leur généraliste pour des pathologies jugées anodines (figure 5).

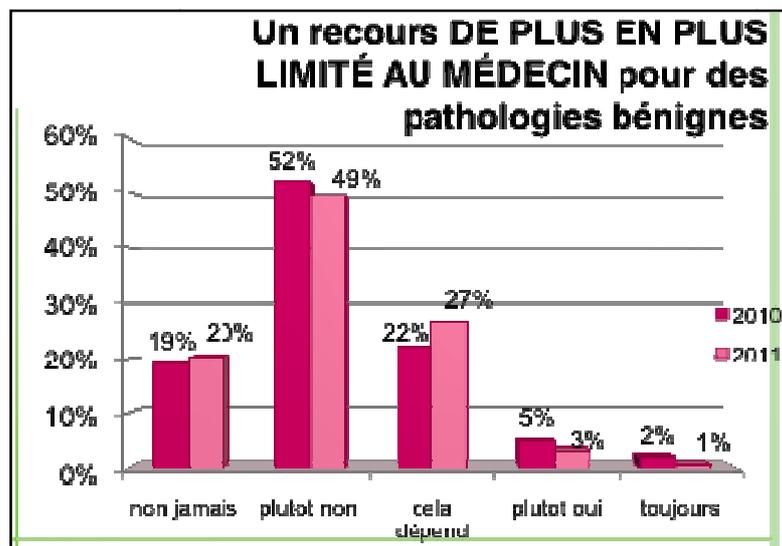


Figure 5 : Les français consultent rarement leur médecin pour une pathologie bénigne
(Enquête libre accès AFIPA, 2011)

3.1.3 Coût

La question pécuniaire est incontournable, même lorsqu'il s'agit de la santé. Un certain nombre de personnes âgées, en particulier à la campagne, dispose de revenus relativement faibles par rapport au reste de la population. Les retraites sont parfois très modestes, et les frais de santé représentent une part non négligeable de leur budget. Les cotisations des assurances complémentaires sont de plus en plus élevées à mesure que l'âge du patient augmente, elles sont parfois telles que les seniors préfèrent renoncer à leur mutuelle ou choisir un contrat moins onéreux, mais qui ne couvre pas le remboursement des médicaments. Ils décident alors de payer eux-mêmes la part complémentaire à l'officine.

Depuis quelques années, des vagues successives de déremboursements de médicaments, notamment des produits à prescription médicale facultative, ont eu lieu.

En outre, la gamme de spécialités proposées en libre service dans les officines s'élargit : un médicament IPP (Inhibiteur de Pompe à Protons), le pantoprazole, pour soulager l'acidité gastrique peut désormais être acheté sans ordonnance. La publicité informe régulièrement le public sur les traitements disponibles directement en pharmacie.

Enfin, les récentes franchises médicales, mises en place sur les consultations et sur les boîtes de médicaments délivrées incitent les français à être plus vigilants sur leurs frais de santé (Kambia-Chopin & Perronnin, 2010). Une consultation chez le généraliste, n'est désormais plus intégralement remboursée, il en coûtera 1€ au patient (voire plus s'il ne bénéficie pas d'une mutuelle complémentaire). Un forfait de 0,50€ est aussi retenu sur chaque boîte de médicament délivré sur ordonnance.

Ces dernières mesures, associées aux données précédentes, encouragent sans doute les sujets et *a fortiori* les personnes âgées à pratiquer l'automédication. En effet, en cas de céphalée par exemple, il paraît plus simple et plus économique d'aller acheter en pharmacie une boîte d'Ibuprofène plutôt que de se déplacer chez son médecin (coût de transport, franchise de 1€) et de venir à l'officine avec une ordonnance pour la même boîte (forfait de

0,50€). Cette démarche d'automédication peut aussi se matérialiser par la prise d'un médicament dans l'armoire à pharmacie familiale.

Parmi les médicaments les plus consommés en automédication par les seniors, on retrouve principalement l'aspirine, les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les antalgiques, les laxatifs (Corpus de Gériatrie, 2000). Ces mêmes classes sont citées lorsque l'on interroge des professionnels de santé sur ce sujet (ORS Franche Comté, 2003). Nous allons donc nous en tenir à l'étude des antalgiques, des AINS, et des laxatifs, ainsi que des conséquences que peut avoir leur usage en automédication chez la personne âgée. Nous discuterons ensuite d'une conduite à tenir pour le pharmacien face à une demande spontanée du senior au comptoir.

3.2 Antalgiques

3.2.1 Contextes d'utilisation

La fréquence de la douleur chronique augmente avec l'âge, elle est fortement corrélée aux maladies chroniques dont souffrent un grand nombre de sujets âgés. Il apparaît que 25 à 30% des personnes de 70-80 ans ressentent des douleurs quotidiennes. Les causes de ces douleurs sont diverses (figure 6) : les problèmes ostéoarticulaires en sont responsables à plus de 50%, on retrouve également les douleurs neuropathiques.

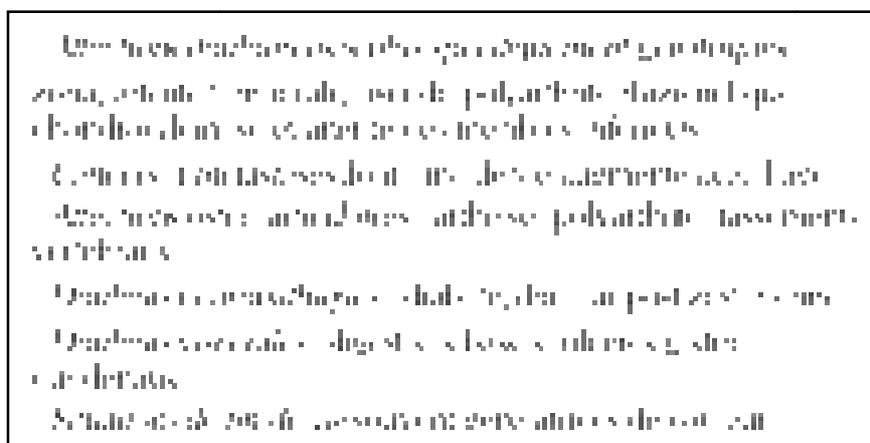


Figure 6 : Etiologies de la douleur chronique chez les sujets âgés

(Extrait de : Perrot, 2006)

Les antalgiques, sont de ce fait, des médicaments très utilisés chez cette catégorie de la population, qu'ils soient prescrits par un médecin ou pris dans le cadre d'une automédication. On estime que, à un moment donné, 20 à 30% des personnes de plus de 65 ans consomment une spécialité antalgique dans les pays développés (O'Hayon Naïm *et al*, 2010). De même en France, une personne âgée sur cinq dit avoir acheté une boîte d'antalgique en un mois (Legrain, 2005).

Toutes les recommandations placent le paracétamol (N-acétyl-para-amino-phénol) comme traitement pharmacologique de la douleur de première intention (Katzet *al*, 2009). Il s'agit en effet, d'une molécule reconnue comme sûre d'utilisation et bien tolérée par les patients, il est par conséquent très fréquemment consommé chez les personnes âgées, que ce soit sur prescription ou en automédication. Le paracétamol est l'antalgique/antipyrétique le plus largement utilisé dans le monde depuis sa mise sur le marché, il est présent dans de nombreuses spécialités seul : DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®, en association avec le tramadol: IXPRI®M®, ZALDIAR® ou couplé à la codéine : DAFALGAN CODEINE®, COMPRALGYL®, PRONTALGINE®, NOVACETOL®, etc.

Nous allons détailler son métabolisme puis étudier les risques encourus par les sujets âgés lorsqu'ils prennent ce médicament, facile d'accès et bien connu du public (*a fortiori* des personnes âgées), sans l'avis d'un professionnel de santé.

3.2.2 Métabolisme du paracétamol

Avant tout, il est important de retenir que le devenir du paracétamol dans l'organisme dépend de la dose administrée. Pour une dose thérapeutique (maximum 4g/jour), la très grande majorité (plus de 85%) de la quantité administrée sera sulfo- ou glucurono-conjugée, produisant alors des métabolites hydrosolubles qui pourront être excrétés par voie urinaire (figure 7). Un très faible pourcentage (5 à 8%) de la dose administrée sera transformée par une enzyme hépatique, le cytochrome P-450 (CYP-450), en un intermédiaire toxique : le N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI). Synthétisé en faible quantité, ce dernier est conjugué au glutathion hépatique puis également éliminé par le rein.

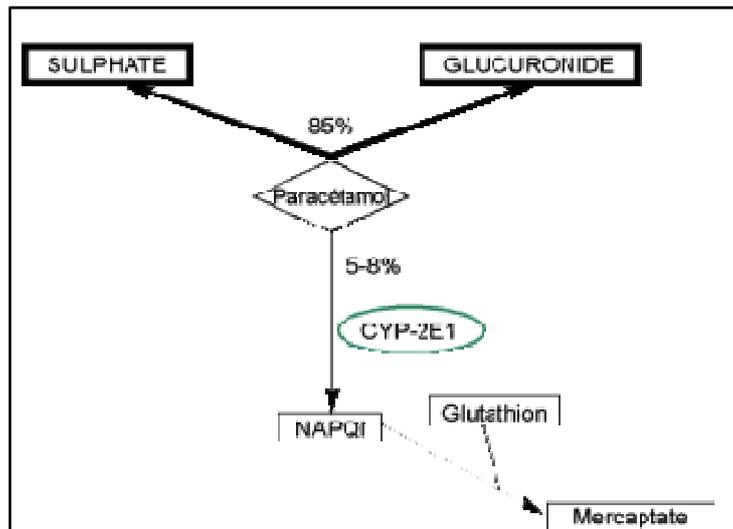


Figure 7 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

(Extrait de : Seirafiet *al*, 2009)

En revanche, à doses supérieures, les voies de conjugaison se retrouvent saturées et une quantité nettement supérieure de paracétamol est prise en charge par le CYP-450 (figure 8). Le métabolite toxique (NAPQI) est alors synthétisé en excès et les capacités de prise en charge du glutathion sont dépassées.

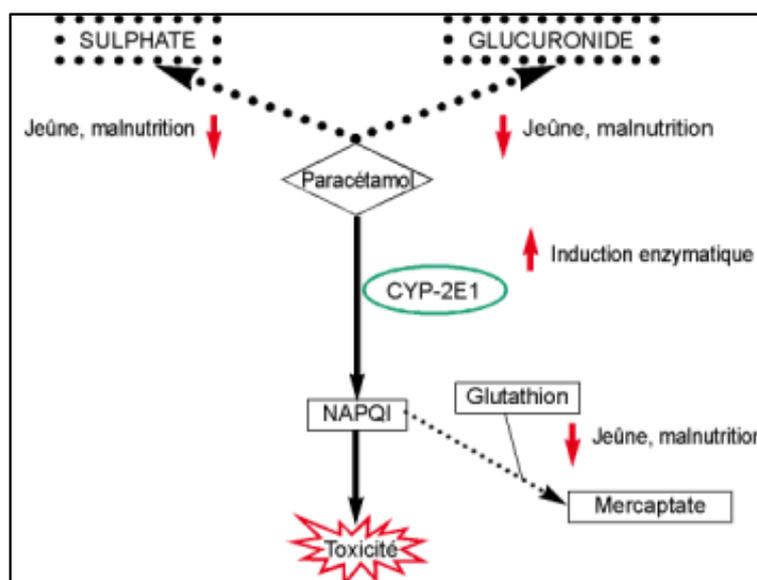


Figure 9: Métabolisme du paracétamol à doses supratherapeutiques

(Extrait de : Seirafi *et al*, 2009)

Le NAPQI établit des liaisons covalentes avec les protéines des hépatocytes, se produisent ensuite des lésions, voire une nécrose des lobules hépatiques. Avec ces données, il apparaît clairement qu'un sujet insuffisant hépatique ne pourra réaliser correctement les transformations du paracétamol, et on imagine que des doses thérapeutiques peuvent être toxiques pour ce dernier.

Cependant, certaines études montrent que d'autres paramètres peuvent influencer ce métabolisme et accroître potentiel toxique du paracétamol.

3.2.3 Une toxicité possible aux doses thérapeutiques chez certains sujets

Le risque hépatotoxique semble majoré pour certaines catégories de patients, parmi lesquelles on peut retrouver les personnes âgées. En effet, on observe que lors d'un état de jeûne ou de dénutrition, les réserves hépatiques de glutathion sont très amoindries. Le dérivé toxique (NAPQI) ne peut donc plus être éliminé et les hépatocytes subissent les dommages décrits précédemment. La dénutrition diminue aussi les stocks hépatiques d'hydrates de carbone, les voies de glucurono- et sulfo-conjugaison sont donc délaissées au profit de la transformation par le CYP-450 (Seirafiet *al*, 2009).

Or nous savons que la dénutrition touche particulièrement les seniors, et à plus forte raison les sujets très âgés. Pour ces patients, il est capital de respecter une posologie journalière de 2 g, et de laisser une durée de quatre heures au minimum entre les prises.

En outre, lorsqu'une administration de paracétamol a lieu régulièrement, la réserve hépatique de glutathion peut s'amenuiser. Quand cette réserve est épuisée, les capacités d'inactivation du métabolite toxique sont altérées. Ces notions sont mises en exergue par une étude américaine (Watkins *et al*, 2006) mesurant l'augmentation des transaminases chez des volontaires sains traités par du paracétamol à doses thérapeutiques. Une élévation significative des transaminases : plus de 3 fois la norme pour 40% des patients (O'Hayon Naïmet *al*, 2010), a été montrée chez les sujets du groupe traité. Les consommateurs

réguliers de paracétamol peuvent donc présenter un bilan hépatique (transaminases) perturbé.

Ces deux facteurs de risque nous incitent à une grande prudence lors de l'utilisation de cet antalgique chez les seniors, ils sont fréquemment sujets à la dénutrition (pour les plus âgés) et sont des consommateurs réguliers de paracétamol. Ils courent donc un plus grand risque d'hépatotoxicité.

3.2.4 Des risques d'interactions médicamenteuses

La fréquence des maladies chroniques augmentant avec l'âge, la majorité des personnes âgées est polypathologique. La polymédication en est la conséquence logique. Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons à une classe de médicaments fréquemment prescrite au long cours chez la personne âgée : les anti vitamine K (AVK). En effet, plus de 10% des plus de 80 ans souffrent de fibrillation auriculaire (FA) : une des indications majeures des anticoagulants AVK (Siguret *et al*, 2009). Nous avons aussi constaté auparavant que la douleur chronique affecte un grand nombre de sujets âgés.

Etant donnés les risques hémorragiques bien connus en cas de prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol s'impose comme la molécule de choix pour traiter les douleurs du sujet âgé sous anticoagulants oraux. Mais cette association, fréquente, est-elle pour autant sans danger ?

Une étude clinique française (Mahé *et al*, 2006), en double aveugle, a consisté à mesurer régulièrement l'International Normalized Ratio (INR) de deux groupes de volontaires sous traitement stabilisé par un AVK : la warfarine (COUMADINE®). Le premier groupe a reçu un placebo tandis que l'on a administré aux individus du second du paracétamol à raison de 4 g par jour.

Les valeurs de l'INR nous renseignent, pour un patient donné, sur l'efficacité du traitement anticoagulant : plus il est élevé, plus le risque hémorragique est grand. Pour

garantir une efficacité tout en maintenant une sécurité d'utilisation, la valeur de l'INR doit en général être comprise entre 2 et 3.

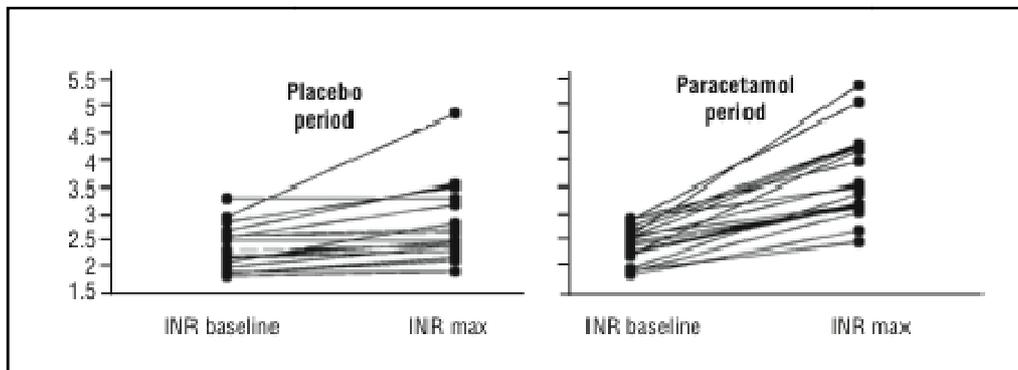


Figure 9 : Valeurs individuelles de l'INR selon le traitement administré

(Extrait de : Mahéet *al*, 2006)

La figure 9 montre d'abord que l'INR des patients sous warfarine+paracétamol est plus élevé que celui des patients sous warfarine+placebo. Après une semaine d'administration de paracétamol, l'augmentation de l'INR est significative et les valeurs maximales constatées chez les sujets traités sont bien plus importantes ($3,45 \pm 0,78$) que celles mesurées chez les sujets recevant le placebo ($2,66 \pm 0,73$). Par ailleurs, plus de la moitié des volontaires sous paracétamol ont un INR supérieur à 3 à l'issue de l'expérience.

Selon cette étude, réalisée sur 11 patients, le mécanisme le plus plausible serait que le paracétamol ou ses métabolites interagissent avec les enzymes responsables de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Il en ressort que l'anti coagulation induite par la warfarine est potentialisée par le paracétamol à la dose de 4 g par jour. Ces données *in vivo* sont confortées par les résultats d'une étude (Kwan *et al*, 1999) *in vitro* qui a mis en évidence que le NAPQI inhibait les enzymes (carboxylase, époxyde réductase) intervenant dans la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants.

Le risque hémorragique se trouve donc majoré chez les sujets prenant ces deux médicaments concomitamment. En outre, au vu du mécanisme probable (indépendant de

l'AVK), il est raisonnable de penser que cette potentialisation de l'effet anticoagulant peut se retrouver avec d'autres AVK, notamment la fluindione (PREVISCAN®).

Cette interaction, peu connue et vraisemblablement sous estimée, doit inciter à une plus grande prudence des cliniciens lors de la prescription et à une vigilance accrue du pharmacien d'officine. Sur ordonnance ou en automédication, le paracétamol n'est pas une molécule si anodine, il est recommandé d'utiliser chez la personne âgée la plus faible posologie efficace, sans dépasser les 3 g par jour. Les patients doivent être soumis à des contrôles fréquents de l'INR, il semblerait logique de systématiser la prise de paracétamol, si elle est nécessaire, chez ces sujets. Ainsi, les modifications de l'INR seraient constantes et la posologie de l'AVK pourrait être adaptée en conséquence. Des prises, « à la demande » auraient vraisemblablement pour effet des fluctuations de l'INR et par conséquent, une instabilité de l'action anticoagulante.

Le pharmacien veillera à conseiller ses clients âgés sous AVK à la lumière de ces informations. Il leur recommandera de renforcer les contrôles de l'INR en cas de traitement antalgique par le paracétamol, de ne pas dépasser la dose de 3 g par jour. Il est toujours bon de rappeler que l'automédication est à proscrire chez les personnes sous anticoagulants, le risque d'interaction médicamenteuse étant important, et ce même avec des molécules *a priori* « inoffensives » telles que le paracétamol.

Cette mise en exergue du risque hémorragique avec la warfarine ne doit pas faire oublier les autres interactions pouvant avoir lieu, notamment avec des médicaments inducteurs du CYP-450 tels que les antituberculeux (isoniazide, rifampicine) et des antiépileptiques comme le phénobarbital. Ils favorisent la voie de dégradation du paracétamol en NAPQI, dérivé hépatotoxique, et requièrent une surveillance étroite.

3.2.5 Des formes combinées multiples pouvant occasionner des surdosages

Dans ce développement consacré au paracétamol, molécule phare de l'automédication, nous avons mis en évidence qu'il existait tout de même un risque de toxicité aux doses thérapeutiques (pour certains sujets sensibles) et des interactions

possibles avec des traitements courants tels que les AVK. La méconnaissance des différentes spécialités contenant du paracétamol est potentiellement génératrice d'évènements iatrogènes médicamenteux.

Tableau III : Quelques spécialités du marché pharmaceutique français contenant du paracétamol disponibles avec ou sans ordonnance.

Nom	Forme galénique	Paracétamol	Molécule(s) associée(s)
DOLIPRANE 500®	Comprimé sécable, effervescent, sachet, Suppositoire, gélule	500 mg	
EFFERALGAN 500®	Comprimé effervescent Comprimé sécable		
DAFALGAN 500®, GELUPRANE®	Gélule		
DOLITABS®, PARALYOC®, EFFERALGAN ODIS®,	Comprimé LYOC		
DOLIPRANE 1000®	Comprimé sécable, effervescent, sachet, suppositoire	1000 mg	
EFFERALGAN 1g®	Comprimé effervescent		
DAFALGAN 1g®	Comprimé sécable		
LAMALINE®	Gélule, suppositoire	300 mg	Caféine : 30 mg
CLARADOL CAFEINE®	comprimé	500 mg	Caféine : 50 mg
DAFALGAN CODEINE®	Comprimé sécable, effervescent	500 mg	Codéine : 30 mg
CLARADOL CODEINE®	Comprimé	500 mg	Codéine : 20 mg
KLIPAL CODEINE®	Comprimé	600 mg	Codéine : 50 mg
		300 mg	Codéine : 25 mg
LINDILANE®/ALGISEDAL®	Comprimé	400 mg	Codéine : 25 mg
CODOLIPRANE®/COMPRALGYL®	Comprimé	400 mg	Codéine : 20 mg
PRONTALGINE®	Comprimé	400 mg	Caféine : 50mg Codéine : 20 mg
MIGRALGINE®	Gélule	400 mg	Caféine : 62,5 mg Codéine : 20 mg
NOVACETOL®	Comprimé	250 mg	Acide acétylsalicylique : 300 mg Codéine : 10 mg
IXPRIM® / ZALDIAR®	Comprimé, comprimé effervescent	325 mg	Tramadol : 37,5 mg
FERVEX®	Sachet	500 mg	Ac. ascorbique : 200 mg Chlorphéniramine (maléate) : 25 mg
ACTIFED RHUME®	Comprimé		Jour : pseudoéphédrine : 60 mg Nuit : diphéniramine (Chlorhydrate) : 25 mg

Il existe sur le marché une quantité impressionnante de médicaments contenant du paracétamol, seul ou en association avec une ou plusieurs autres molécules. Ces diverses références possèdent des conditionnements, des noms, des formes galéniques et des dosages extrêmement variés (tableau III) : il est compliqué pour le patient lambda et *a fortiori* pour la personne âgée de s'y retrouver.

Le tableau III, bien que non exhaustif, rend compte de la multitude de médicaments contenant du paracétamol. Les doses par unité thérapeutique vont de 250 à 1000 mg, il peut être associé à la caféine, ou à un antalgique de pallier II (tramadol, codéine), voire à l'aspirine. Le NOVACETOL®[®], disponible sans prescription, contient quant à lui de la codéine et de l'acide acétylsalicylique, il est un exemple flagrant de médicament dangereux pour le sujet âgé, à plus forte raison pour celui traité par un AVK. L'aspirine, par son action anti agrégante majore le risque hémorragique de l'AVK. La codéine est relativement mal supportée chez le senior, notamment à cause de ses effets secondaires : nausées, vomissements, somnolence et confusion mentale.

La personne âgée, nous l'avons vu précédemment, est fréquemment traitée pour des douleurs chroniques. Les associations avec les antalgiques de pallier II sont largement prescrites chez ces sujets (Perrot, 2006). Dans ce cas, le risque principal est le surdosage de paracétamol si le patient en consomme en automédication en plus du traitement prescrit par son médecin. L'IXPRIM®[®] contient 375 mg de paracétamol, le DAFALGAN CODEINE®[®] en contient 500 mg, un patient douloureux chronique se voit en général prescrire la posologie suivante : deux comprimés matin, midi et soir ; ce qui correspond à respectivement 2,25 et 3 grammes de paracétamol.

Prenons un exemple ; ce dernier a un rhume et prend une boîte de FERVEX®[®] dans son armoire à pharmacie. Il est noté sur l'emballage : « Rhume, Rhinite, Douleurs », le sujet prendra un sachet trois fois par jour comme le lui avait conseillé son pharmacien lorsqu'il avait acheté ce médicament. Or un sachet de FERVEX®[®] contient 500 mg de paracétamol, soit une dose journalière de 1,5 grammes, cumulée à celle du DAFALGAN CODEINE®[®] qu'il prend au long cours, cette posologie dépasse la dose maximale recommandée de paracétamol pour une journée (4 grammes). Il existe dans ce cas un risque de toxicité hépatique pour le

patient, surtout s'il est âgé et dénutri : le paracétamol est plus favorablement transformé en NAPQI, responsable de lésions hépatiques. On comprend ici que l'association de deux médicaments *a priori* anodins, peut avoir des répercussions sérieuses pour le patient.

La multitude et la diversité des spécialités contenant du paracétamol sont associées à un haut risque d'erreurs thérapeutiques potentiellement graves, en particulier chez le sujet de plus de 65 ans (Hayes *et al*, 2009). Aux Etats-Unis, on dénombre 30 000 hospitalisations par an pour surdosage en paracétamol, 50% d'entre elles sont accidentelles (Woodcock, 2009). La banalisation de l'emploi des analgésiques en automédication participe aussi au risque iatrogène : 49% des consommateurs américains d'antalgiques OTC ne sont pas inquiets au sujet d'éventuels effets secondaires, 30% d'entre eux pensent qu'il y a moins de risque qu'avec les antalgiques prescrits, enfin 44% des sujets admettent prendre des doses supérieures aux recommandations de l'emballage (Wilcox *et al*, 2005).

On retiendra que le paracétamol est en réalité une molécule à manier avec précaution chez le sujet âgé : elle est potentiellement toxique dès les doses thérapeutiques, elle majore l'action des AVK, elle est présente dans de nombreux médicaments. Cependant, il reste l'antalgique de première intention, et restera très largement prescrit aux patients âgés. Il appartient donc au pharmacien, à la lumière de ces données, de sécuriser sa délivrance et de garder une certaine vigilance vis-à-vis de sa dispensation aux seniors.

3.3 Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine

3.3.1 Contexte d'utilisation

Les patients de plus de 65 ans sont les premiers consommateurs d'AINS, surtout parce qu'ils sont nombreux à souffrir de douleurs chroniques (Capet *et al*, 2001). On estime que 50% des patients douloureux de plus de 75 ans consomment des AINS (Perrot, 2006). Les maladies rhumatologiques évoluant par poussées inflammatoires, telles que l'arthrose, les rhumatismes microcristallins (goutte) ou les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton) sont la première indication de ces médicaments.

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique), qui appartient également à cette classe des AINS, est très largement prescrite chez les sujets âgés. Elle possède une activité anti agrégante à faible dose, et de ce fait, participe à la prévention secondaire du risque cardiovasculaire (après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral).

Les AINS sont efficaces, surtout dans les douleurs articulaires à composante inflammatoire, pourtant, leur utilisation va bien au delà de cette indication. En effet, leur usage est clairement banalisé : seuls 13 à 29% des interrogés d'une étude américaine (Fryet *al*, 2007) reconnaissent un risque à la prise d'AINS en OTC. Certains de ces médicaments bénéficient de publicités, ils sont parfois en vente libre, l'automédication est donc favorisée.

Ils sont également associés à une certaine morbi-mortalité (Katz *et al*, 2009), leurs effets indésirables surviennent plus volontiers, et sont plus graves chez les patients âgés. Pour comprendre ces effets délétères, il est indispensable d'étudier le mécanisme d'action de ces molécules.

3.3.2 Mécanisme d'action des AINS

Il existe plusieurs familles (tableau IV) d'AINS mais leur mécanisme d'action suit un modèle commun. Les coxibs, cependant, seraient plus sélectifs.

Inhibiteurs non sélectifs COX-1 et COX-2 <ul style="list-style-type: none">• Acide méfénamique• Ibuprofène, dexibuprofène, fluniprofène, dexkétoprofène,• Naproxène, diclofénac, kétorolac,• Piroxicam, ténoxicom• Indométacine, étodolac, nabumétone
Inhibiteurs semi-sélectifs COX-1 et COX-2 <ul style="list-style-type: none">• Méloxicam, nimésulide
Inhibiteurs sélectifs COX-2 <ul style="list-style-type: none">• Célécoxibe• Etoricoxibe

Tableau IV : Classification des anti inflammatoires non stéroïdiens selon leur sélectivité(Extrait de : Brandstätter *et al*, 2010).

Lors d'une réaction inflammatoire, les phospholipides membranaires des cellules sont dégradés en acide arachidonique par la phospholipase A2 (figure 10).

Les AINS inhibent l'action d'une enzyme, la cyclo oxygénase (COX), responsable de la dégradation de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG). Ces prostaglandines sont des médiateurs majeurs de l'inflammation, elles sont notamment responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'une élévation de la température centrale et des effets douloureux (figure 10). En empêchant la formation des PG, les AINS permettent ainsi de diminuer la sensation douloureuse.

Il existe deux isoformes de cyclo oxygénases, la COX-1 (figure 10) est constitutive et ubiquitaire, elle est en majorité présente dans le réticulum endothélial des cellules, notamment au niveau gastroduodéal. La COX-2 (figure 10) est une enzyme plus spécifiquement présente au niveau des fibroblastes et macrophages (cellules intervenant dans le processus inflammatoire), elle est inductible : c'est à dire que sa synthèse aura lieu surtout au moment d'une réaction inflammatoire. Elle catalyse aussi la production de prostacycline qui a des propriétés antiagrégantes et vasodilatatrices.

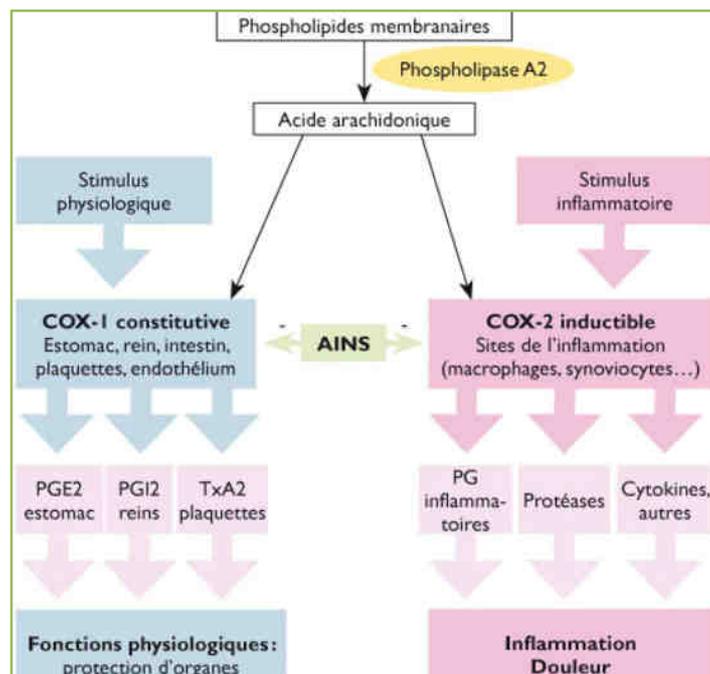


Figure 10 : Modalités d'action des AINS(Extrait de : Brandstätter *et al*, 2010).

Cependant, les PG ont des rôles multiples dans d'autres contextes que l'inflammation (Capet *et al*, 2001): elles participent notamment à la protection de la muqueuse gastro-intestinale en régulant la production de mucus, l'acidité et la vascularisation locales. Elles sont également impliquées dans le contrôle du flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire, surtout dans les conditions d'une diminution de la volémie efficace. Ces diverses fonctions des prostaglandines expliquent les effets indésirables pouvant survenir sous traitement par AINS et leur sévérité chez le patient âgé.

3.3.3 Les effets digestifs des AINS

La toxicité gastro-intestinale est l'effet indésirable des AINS le plus connu et le mieux documenté. L'inhibition de la formation des prostaglandines par ces molécules entraîne un amoindrissement de leur action protectrice sur les muqueuses digestives.

Au Royaume Uni, 20 à 30% des cas d'ulcères à l'origine d'une hospitalisation chez les patients âgés de plus de 60 ans ont pour cause l'utilisation d'AINS et 10% d'entre elles ont été létales. En France, on estime cette mortalité par hémorragie digestive du sujet âgé à 20% des cas (Capet *et al*, 2001).

La première explication tient à la fragilité du patient âgé aux effets indésirables des médicaments en général, et *a fortiori* aux AINS. Tout d'abord, la dénutrition est fréquemment rencontrée chez les seniors, elle occasionne une hypoalbuminémie et la fraction plasmatique libre (non liée à l'albumine) des médicaments en est augmentée. Cette fraction libre est biologiquement active, la dose toxique est donc abaissée chez les patients dénutris, et les événements indésirables surviennent alors plus volontiers.

La fonction d'élimination rénale est également altérée chez ces patients, il en résulte un retard d'élimination et une accumulation potentiellement néfaste des AINS. On retrouve aussi chez les seniors un déficit physiologique en prostaglandines au niveau de la muqueuse gastro-intestinale (Capet *et al*, 2001), leur sensibilité aux AINS s'en trouve accrue.

Enfin, les lésions gastro-intestinales restent longtemps asymptomatiques et sont souvent révélés tardivement au stade aigu de l'hémorragie voire à l'occasion de la découverte d'une carence martiale. Ces lésions peuvent siéger en différents lieux, tout au long du tractus digestif.

- au niveau gastroduodénal : les érosions gastriques (figure 15) sont fréquentes et souvent décelées au stade hémorragique, elles sont alors responsables d'une mortalité élevée. Ces lésions surviennent d'autant plus aisément avec des associations AINS/AVK ou AINS/AINS.

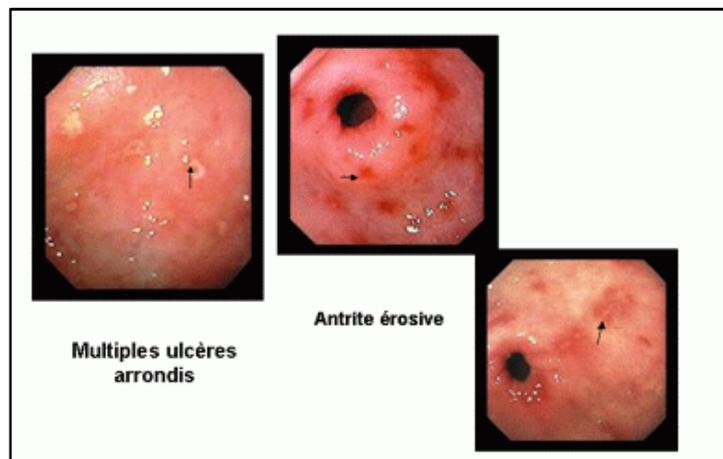


Figure 15: Des lésions gastriques imputées aux AINS(Extrait de : CDU-HGE, 2006)

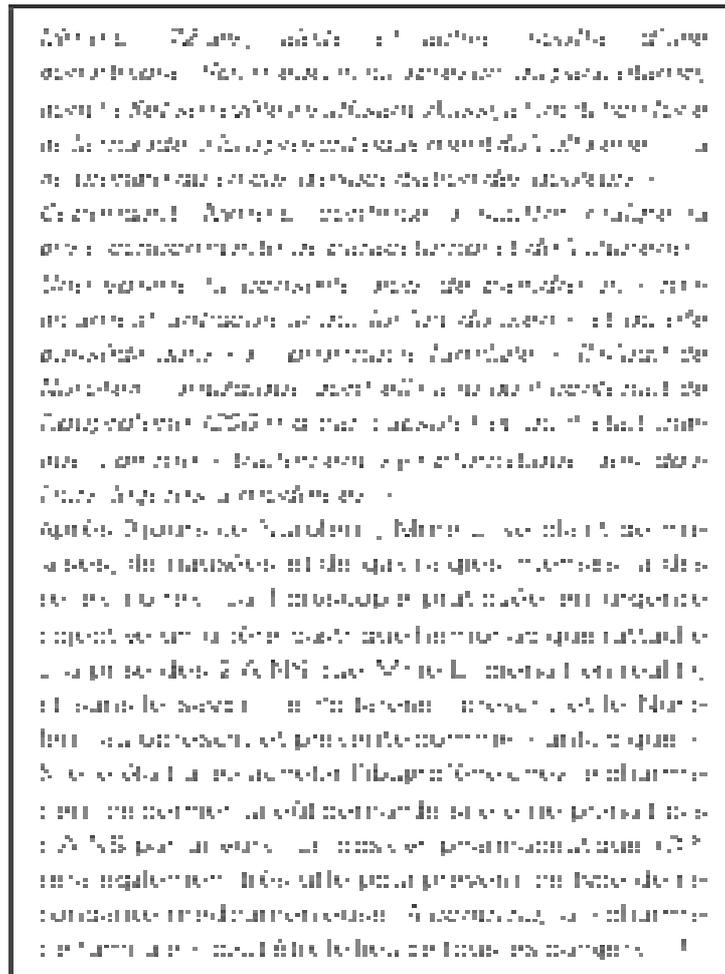
-au niveau œsophagien : le reflux gastro-œsophagien est un facteur de risque d'œsophagite lors d'un traitement par AINS, même si cela est plus rare que les lésions gastriques.

- au niveau intestinal : l'intestin grêle est le siège de sténose, d'inflammations ou d'ulcérations (révélées par des hémorragies ou une anémie par carence martiale). Le colon des patients âgés présente souvent des diverticules, la prise d'AINS favorise les hémorragies diverticulaires et les complications de type perforation.

La survenue de ces lésions digestives peut être prévenue en associant au traitement anti inflammatoire, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) chez les malades à risque (Vidal Recos, 2009).

Figure 12 : Un exemple du risque iatrogène : les AINS en automédication

(Extrait de : Queneau, 2008)



Ce cas (figure 12) met en évidence une pratique courante et potentiellement dangereuse de l'automédication. Nous avons montré précédemment que les sujets âgés pouvaient avoir entre eux une influence importante sur les comportements relatifs à la santé. Cet exemple, reflète à la fois les dangers inhérents aux médicaments (ici l'association malheureuse de deux AINS) et aux conseils de l'entourage. Aussi bien intentionnés soient-ils, les proches du patient n'ont pourtant pas une meilleure connaissance des risques encourus,

La banalisation des médicaments OTC participe à ces risques, en effet, les consommateurs ne conçoivent pas qu'un médicament en vente libre puisse être dangereux.

Nous avons souligné ici que la prise concomitante de deux AINS majore le risque d'évènements indésirables, mais c'est aussi le cas si l'on associe l'aspirine à un AINS. De même, une association d'AINS avec un AVK pourra engendrer des complications similaires à type d'hémorragies digestives.

3.3.4 Les effets rénaux des AINS

Les risques digestifs sont systématiquement évoqués lorsque l'on fait allusion aux AINS, cependant il existe d'autres effets indésirables moins connus mais tout aussi sérieux, surtout au niveau rénal.

Nous avons évoqué précédemment l'effet des prostaglandines sur le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire. L'inhibition de leur action par les AINS favorise alors la diminution de la perfusion du rein et la survenue d'une insuffisance rénale. Il existe en outre un risque élevé de néphrotoxicité chez le patient âgé pour les raisons suivantes :

- les modifications physiologiques liées au vieillissement évoquées plus tôt vont dans le sens d'une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine est en moyenne plus basse chez les personnes âgées.

- la déshydratation, fréquente chez la personne âgée, majore la déplétion volémique.

- les comorbidités sont également des facteurs de risques importants : en particulier l'insuffisance cardiaque, par les périodes de bas débit circulatoire qu'elle engendre.

- la polymédication augmente le risque d'insuffisance rénale, les associations avec les diurétiques et les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), médicaments connus comme néphrotoxiques, sont les plus délétères. Mais tous les médicaments anti hypertenseurs sont concernés.

Pourtant, 12 à 15% des sujets âgés prennent concomitamment un antihypertenseur et un AINS (Johnson, 1998), c'est dire si les situations à risque sont courantes.

3.3.5 Effets des AINS sur la pression artérielle

D'une part, les anti inflammatoires non stéroïdiens influencent la régulation hydro sodée et provoquent une augmentation de la pression artérielle, aussi bien chez les sujets déjà hypertendus que chez les autres patients (Johnson *et al*, 1994).

D'autre part, les AINS réduisent l'efficacité des traitements antihypertenseurs (Griffinet *al*, 2001). Les interactions évoquées, dépendent de la classe du médicament, en effet, elles concernent principalement les diurétiques, les IEC et les bêtabloquants (Capet *et al*, 2001). En revanche, ils n'auraient pas d'incidence sur l'efficacité des inhibiteurs calciques et des molécules d'action centrale.

La rétention hydro sodée provoquée par les AINS est responsable non seulement d'une HTA (hypertension artérielle) mais aussi d'œdèmes des membres inférieurs, elle peut également provoquer (figure 13) la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante (Vidal Recos, 2009).

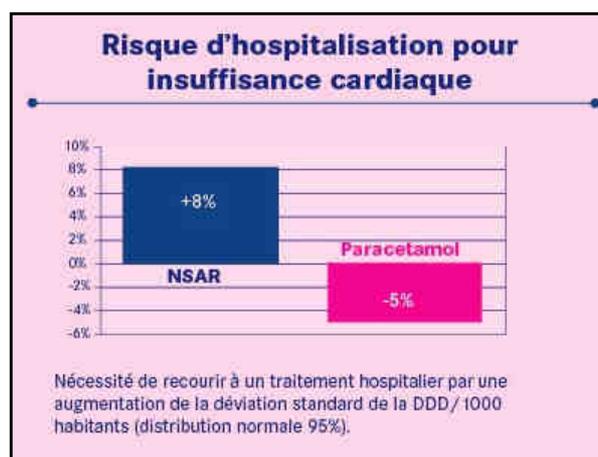


Figure 13 : les AINS entraînent un risque majoré d'insuffisance cardiaque par rapport au paracétamol(Extrait de : Merlo *et al*, 2001).

La figure 13 met en évidence les risques cardiaques majorés chez les sujets consommateurs d'AINS *versus* ceux prenant du paracétamol. Les décompensations d'insuffisance cardiaque entraînant une hospitalisation sont plus fréquentes sous AINS.

3.3.6 Autres effets indésirables

Les AINS peuvent aussi déclencher la décompensation d'un asthme pré existant (Capet, 2001). Lorsque la voie des cyclo oxygénases est inhibée, l'acide arachidonique est plus favorablement dégradé en leucotriènes par la lipo-oxygénase. Ces derniers sont des médiateurs contrôlant, entre autres, la contraction des muscles lisses. Un bronchospasme peut donc survenir sous AINS chez les sujets prédisposés.

Enfin, selon certains auteurs (Thomson, 1995), les AINS pourraient potentialiser l'action de certains médicaments anti diabétiques oraux tels que les sulfamides.

3.3.7 Recommandations d'usage chez la personne âgée

Nous avons mis en évidence les nombreux risques que comporte l'administration des AINS chez les sujets âgés : effets indésirables gastroduodénaux, toxicité rénale, et déséquilibre de la pression artérielle sont les principales complications à craindre.

Cependant, une grande majorité de ces évènements est évitable. Il est primordial pour les prescripteurs, les patients et les pharmaciens de respecter quelques règles d'utilisation (figure 14) qui assurent une plus grande sécurité pour les personnes âgées.

Tout d'abord, le médecin doit envisager toutes les alternatives thérapeutiques possibles avant le recours aux anti inflammatoires *per os*, à commencer par les antalgiques et les anti inflammatoires topiques. Ces derniers peuvent en effet donner de bons résultats sur les douleurs articulaires. Il lui faudra de plus rechercher les contre-indications et les interactions médicamenteuses évoquées plus tôt. La fonction rénale et la pression artérielle sont évidemment à contrôler avant et pendant le traitement.

Les molécules à demi-vie longue (oxicams, dérivés indoliques) doivent être évitées compte tenu du risque d'accumulation. Quelque soit le médicament prescrit, la posologie sera minimale et la durée du traitement sera la plus courte possible.

Figure 14 : Règles de prescription des AINS chez la personne âgée

(Extrait de : Capet *et al*, 2001).

Avant de prescrire un AINS
Valider de l'indication de l'AINS après avoir épuisé les alternatives thérapeutiques.
Respecter les contre-indications : insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et les pathologies d'origine : asthme, ulcère, ulcère gastro-duodénal.
Rechercher les interactions médicamenteuses possibles avec les médicaments consommés par le patient (y compris en auto-médication).

La prescription de l'AINS
Éviter les AINS de la famille des indoliques ou des oxicams.
Préférer cyclooxygénase et de mécoxibol ou un inhibiteur de la pompe à proton.
Informer le patient sur la tolérance et son suivi.

La surveillance d'un traitement par AINS
Clinique : surveillance régulière de la pression artérielle, recherche d'œdèmes et de symptômes digestifs pendant la durée du traitement.
Biologique (fonction rénale après la première semaine de traitement).

Ensuite, le pharmacien qui délivre les AINS prescrits rappellera les modalités de prise, à savoir au cours des repas. Il insistera sur l'importance de l'IPP qui, par son rôle protecteur gastrique, permet de réduire les risques digestifs liés aux AINS. Il mettra en garde le sujet sur les dangers encourus en cas d'automédication.

Enfin, le patient, bien informé par le médecin puis par le pharmacien, connaît les risques associés au traitement. Il sait qu'il lui faut consulter son médecin si certains signes apparaissent : notamment une oligurie ou des œdèmes. Le sujet sous AINS doit en outre éviter toute automédication, qu'elle soit sous forme de conseils de l'entourage ou de réutilisation de médicaments de l'armoire à la pharmacie. Il doit également arrêter immédiatement le traitement si des effets indésirables se manifestent.

3.4. Laxatifs

Les laxatifs sont, avec le paracétamol et les AINS, des médicaments fréquemment utilisés en automédication par les sujets âgés. Nous verrons que ces médicaments, dont l'usage est banalisé, peuvent avoir des conséquences délétères sur la santé de ces patients.

3.4.1 Contexte d'utilisation

Selon le Corpus de Gériatrie (2000), l'automédication concernerait un tiers des patients de plus de 65 ans, et les médicaments le plus souvent impliqués seraient les anti inflammatoires, les laxatifs et l'aspirine.

Le sujet âgé figure donc parmi les plus grands consommateurs de laxatifs, notamment en automédication, les raisons en sont multiples.

En premier lieu, il existe plus de 150 spécialités à but laxatif disponibles sans ordonnance. Ce sont des médicaments accessibles, leur usage en automédication est donc facilité.

Les personnes de plus de 55 ans auraient cinq fois plus de risque d'être constipés que les adultes plus jeunes (Vidal Recos, 2009). En effet, les seniors peuvent présenter des facteurs favorisant le ralentissement du transit (tableau V), on retiendra:

- la sédentarité liée à la diminution de la mobilité avec l'âge.

- les habitudes diététiques du patient âgé sont caractérisées par un faible apport en liquides (perte de la sensation de soif, appréhension de l'incontinence), et une consommation de fibres insuffisante.

- certaines maladies neurologiques, telles que Parkinson, peuvent occasionner des troubles de la motilité.

- la polymédication peut inclure des médicaments ayant pour effet secondaire la constipation : antalgiques, psychotropes, opiacés, etc.

Enfin, il est important de noter que chez la plupart des sujets fragiles, ces différentes étiologies se cumulent et favorisent d'autant plus la constipation.

Medications	Neurologic disorders
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgesics (opioids, tramadol, NSAIDs) ▪ Tricyclic antidepressants ▪ Anticholinergic agents ▪ Calcium channel blockers ▪ Anti-epileptic drugs (antiepileptic agents) ▪ Antipsychotics (phenothiazine derivatives) ▪ Antacids (calcium and aluminum) ▪ Calcium supplements ▪ Zinc supplements ▪ Iron supplements ▪ Antidiarrheals ▪ Diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide) ▪ Antacids (zinc) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cerebrovascular disease and stroke ▪ Parkinson's disease ▪ Multiple sclerosis ▪ Autonomic neuropathy ▪ Spinal cord lesions ▪ Dementia
<p>Endocrine and metabolic diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ Hypothyroidism ▪ Hypoparathyroidism ▪ Chronic renal disease 	<p>Myopathic disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amyotonia ▪ Scleroderma <p>Others</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactulose ▪ Glycerol suppository ▪ Pilocarpine

Tableau V: Les causes de constipation chez la personne âgée

(Extrait de : Rao *et al*, 2010).

Régulièrement, à l'officine, nous nous trouvons face à des sujets âgés demandant des laxatifs, leur consommation est très largement banalisée, au point que leur statut de médicament n'est plus vraiment présent à l'esprit des patients.

Nous allons étudier deux classes utilisées par les personnes âgées, les laxatifs irritants et les laxatifs huileux. Ce sont des produits relativement anciens et bien connus des seniors, ils sont très souvent consommés au long cours, et ce, malgré les recommandations qui préconisent un usage ponctuel.

Les spécialités sont nombreuses et toutes disponibles sans prescription médicale, nous verrons que ces deux classes comportent des risques non négligeables, en particulier chez le patient âgé fragile présentant des comorbidités.

3.4.2 Laxatifs irritants

On les appelle aussi laxatifs stimulants, ils augmentent la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, mais aussi d'électrolytes et de protéines. Ils stimulent également la libération d'histamine entraînant ainsi une augmentation de la perméabilité de l'épithélium.

Plusieurs médicaments composent cette classe :

- les dérivés anthraquinoniques sont des glucosides extraits de plantes, notamment du séné mais aussi de l'aloès, de la bourdaine, de la cascara, de la rhubarbe. Ils sont présents dans de très nombreuses spécialités, dont voici quelques exemples : DRAGEES FUCA®, DRAGEES REX®, HERBESAN®, PERISTALTINE®, PURSENNIDE®, TAMARINE®, MODANE®, PILULES CARTER®, TISANE GRANDE CHARTREUSE®, etc.

- le bisacodyl, retrouvé dans DULCOLAX® et CONTALAX®, spécialités très largement connues par le biais de la publicité.

- le picosulfate de sodium (FRUCTINES®)

Le fait que certains de ces dérivés anthracéniques soient commercialisés sous forme de tisanes ou au sein de spécialités de phytothérapie contribue à banaliser leur emploi.

Ces médicaments exposent cependant le patient à des effets indésirables, en particulier lorsqu'ils sont consommés de manière régulière et prolongée.

L'hypokaliémie est notamment à craindre, elle est favorisée par l'usage des laxatifs irritants, et d'autant plus probable si le sujet est également traité par diurétiques

hypokaliémiants (ex : le furosémide).L'hypokaliémie induite par ces laxatifs au long cours, est susceptible de provoquer des troubles du rythme cardiaque. Les risques sont majorés si le patient présente une insuffisance cardiaque pré existante, s'il est traité par digitaliques ou s'il prend d'autres médicaments inducteurs de torsades de pointe (anti arythmiques, certains neuroleptiques).

Les laxatifs stimulants sont à éviter chez la personne âgée (et surtout chez l'insuffisant cardiaque), en raison de leur potentiel hypokaliémiant, ils sont également à l'origine d'une dépendance appelée maladie des laxatifs. Cet état est caractérisé par un sevrage difficile, une colopathie chronique par irritation colique, et une possible alcalose hypokaliémique en cas de selles trop abondantes.

3.4.3 Laxatifs huileux

Il existe une deuxième classe de laxatifs couramment utilisés par les sujets âgés, il s'agit des lubrifiants à base d'huile de paraffine ou d'huile de vaseline. On retrouve les spécialités LANSOYL® ou LUBENTYL® présentées en pots mais aussi de l'huile de paraffine en flacon comme RESTRICAL®. Pour ces deux formes galéniques, les doses à administrer ne doivent pas excéder 3 cuillères à café par jour.

Ces huiles acaloriques ne sont pas absorbées par l'intestin, leur action laxative mécanique est obtenue par lubrification du contenu colique et ramollissement des selles. Elles agissent en 8 à 72 heures. Les laxatifs huileux, même s'ils ne sont pas résorbés par la muqueuse intestinale, causent néanmoins des effets indésirables pouvant être sérieux chez la personne âgée.

a) Risque de pneumopathie

Il existe en effet pour les sujets âgés alités ou ayant des difficultés de déglutition, un risque d'inhalation bronchique (Poirée *et al*, 2002) associé à la prise de ces laxatifs. Ce risque est favorisé par une prise avant le coucher. L'huile inhalée occasionne un infiltrat de macrophages au sein des alvéoles et une réaction inflammatoire aigüe. Les macrophages

procèdent ensuite à l'émulsion et à la phagocytose de l'huile, en formant des vacuoles. Le nombre de macrophages décroît peu à peu puis ils migrent vers l'interstitium. Ces derniers prennent alors l'apparence de cellules géantes multinucléées et pourvues de larges vacuoles. Une fibrose peut progressivement s'installer, à un stade tardif.

Pour illustrer ces données, nous nous intéresserons à un cas clinique (Poirée *et al*, 2002) rencontré à l'hôpital Saint Antoine.

Le patient est une femme de 79 ans souffrant d'une douleur thoracique droite. Elle présente les antécédents suivants :

- tabagisme (28 paquets-années)
- syndrome dépressif traité par ATHYMIL®
- hypertension artérielle traitée par LOXEN®

L'examen clinique met en évidence une dyspnée d'effort, une douleur à la palpation tandis que les examens biologiques sont normaux. Une radiographie du thorax est pratiquée et montre des opacités (en regard de la grande scissure droite et paracardiaque droite).

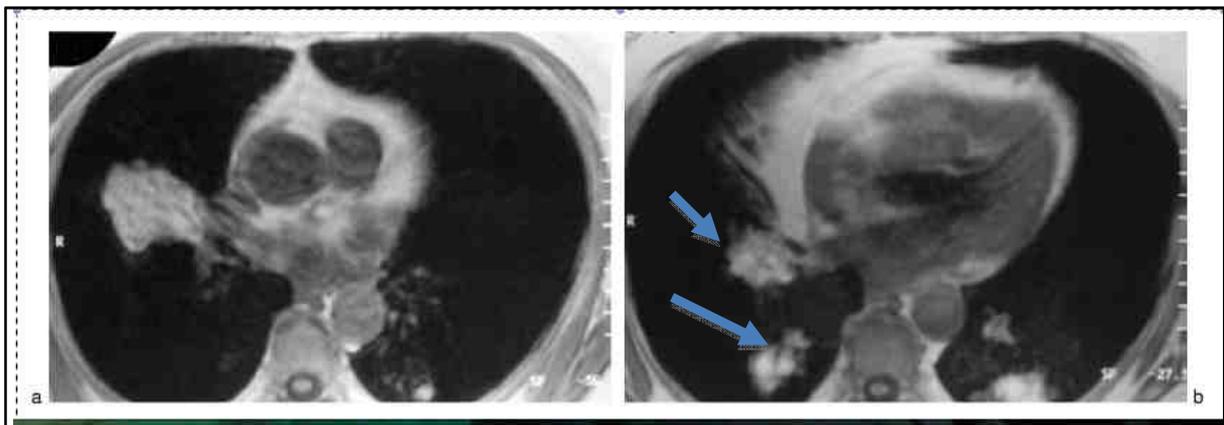


Figure 15 (a et b) : IRM coupe axiale pondérée en T1

(Extrait de : Poirée *et al*, 2002)

L'IRM (figure 15) rapporte une condensation alvéolaire dans le lobe moyen, le long de la grande scissure, en iso signal par rapport à la graisse ainsi que deux nodules aux contours mal délimités, également en iso signal par rapport à la graisse.

Un deuxième cliché scannographique avec produit de contraste, montre la condensation lobaire et les deux nodules, hypodenses, de nature graisseuse (figure 16).

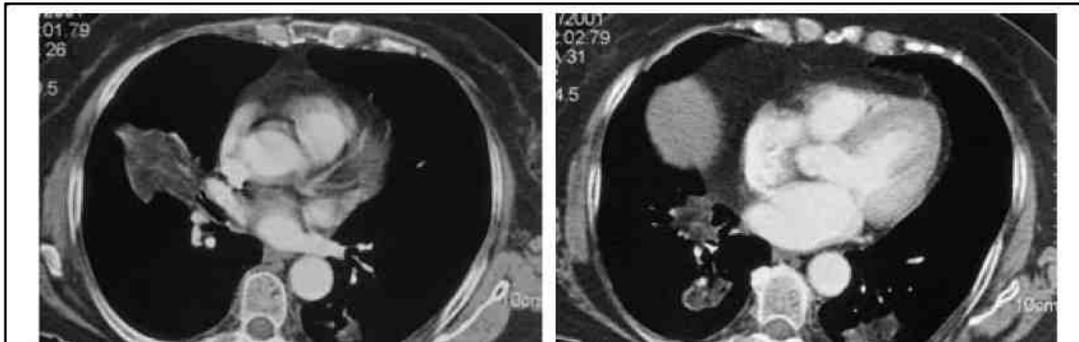


Figure 16 (a et b): Coupes scannographiques correspondantes avec produit de contraste(Extrait de : Poirée *et al*, 2002)

Sans adénopathie, ni épanchement pleural, une pneumopathie huileuse est diagnostiquée. L'interrogatoire permet en effet de retrouver une utilisation quotidienne de laxatifs à base d'huile de paraffine, et une instillation de gouttes nasales, également formulées à partir de paraffine, pour traiter une rhinite obstructive. La pneumopathie d'inhalation est confirmée par le lavage broncho alvéolaire ramenant des macrophages contenant des vacuoles lipidiques.

Les huiles minérales sont le plus souvent l'étiologie des pneumopathies lipidiques exogènes, provoquant des réactions chroniques comme chez cette patiente. Les signes cliniques sont variés (tableau VI) et ne sont pas toujours rencontrés, dans la mesure où cette pathologie reste en général asymptomatique.

Le diagnostic n'est pas toujours aisé dans la mesure où des nodules mal délimités peuvent simuler un carcinome pulmonaire périphérique (Poirée *et al*, 2002).

<i>Symptômes</i>	<i>% des cas</i>	<i>Signes cliniques</i>	<i>% des cas</i>
Toux	64 %	Râles crépitants	45%
Dyspnée	50%	Ronchi	7%
Fièvre	39%		
Perte de poids	34%	Hypocratisme digital	3%
Expectorations	28%		
Douleurs thoraciques	21%		
Hémoptysies	13%		

Tableau VI : Symptômes et signes cliniques retrouvés dans la pneumopathie lipidique

(Extrait de : Chauveau *et al*, 2005)

Les formes aiguës et chroniques se distinguent (tableau VII) par la quantité inhalée et la durée d'exposition aux substances huileuses.

	<i>Forme aiguë</i>	<i>Forme chronique</i>
Fièvre	Présente	Absente
Auscultation pulmonaire	Anormale	Anormale dans 50% des cas
Plaintes	Toujours	Présentes dans 50% des cas
Epanchement pleural	Présent	Absent

Tableau VII : Présentations cliniques de la pneumopathie lipidique

(Extrait de : Chauveau *et al*, 2005)

Ce type de pneumopathie est peu curable, les lésions sont en effet persistantes dans la majorité des cas. Le traitement principal consiste à supprimer l'absorption de lipides, il permet de stabiliser les lésions. Les corticoïdes, les antibiotiques, voire la sanction chirurgicale, sont efficaces dans certaines présentations cliniques (Baron *et al*, 2003). Il

n'existe cependant pas de thérapeutique systématisée. Il convient dans tous les cas d'instaurer un suivi radiologique pour déceler les éventuelles complications, notamment les surinfections ou la fibrose. De rares cas évoluant vers des cancers pulmonaires ont été rapportés (Chauveau *et al*, 2005).

Même si la pneumopathie huileuse exogène reste relativement rare et peu connue des omnipraticiens, les cas répertoriés concernent majoritairement des sujets âgés. Ces derniers sont en effet des personnes à risques, en particulier s'ils connaissent des difficultés de déglutition et s'ils sont alités. Ses signes cliniques étant peu spécifiques, elle est probablement sous diagnostiquée. Cette pathologie doit donc être recherchée devant toute pneumopathie non résolutive.

b) Risque de carence en vitamines liposolubles

Les laxatifs huileux, consommés quotidiennement, peuvent également être à l'origine d'une diminution de l'absorption digestive des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

En théorie, une potentialisation des AVK peut survenir dans un contexte de carence préalable par utilisation au long cours de laxatifs lubrifiants. Cette classe est donc à proscrire chez la personne âgée sous AVK.

Enfin, le caractère huileux favorise les suintements anaux et l'incontinence fécale. Nous éviterons de conseiller ces médicaments chez les personnes âgées, non seulement parce qu'ils peuvent générer des effets indésirables (pneumopathie, carences vitaminiques, incontinence), mais aussi parce que d'autres mesures doivent intervenir en première intention pour traiter une constipation.

3.4.4 Recommandations d'usage des laxatifs chez la personne âgée

Les mesures hygiéno-diététiques doivent toujours intervenir en première ligne, il est capital de les rappeler au patient, en distribuant si besoin les documents et plaquettes régulièrement édités par les laboratoires et destinés au grand public.

Il est recommandé de s'hydrater suffisamment, même si la mise en œuvre est problématique chez les sujets âgés pour qui la sensation de soif est émoussée. Une activité physique modérée, 30 minutes de marche douce par jour, est préconisée, mais elle reste difficile chez certains sujets présentant des troubles de la mobilité.

L'alimentation doit également être enrichie en fibres, afin de favoriser un transit efficace. Le pharmacien devra donc mentionner au patient les catégories d'aliments comportant le plus de fibres, et expliquer que leur consommation régulière permet de lutter contre la constipation.

Enfin, lorsque ces mesures demeurent insuffisantes et qu'un traitement laxatif s'impose, il faut préférer l'usage des laxatifs osmotiques chez la personne âgée. Ils agissent en augmentant l'hydratation du bol fécal et sont en général bien tolérés. On retrouve dans cette classe le polyéthylène glycol (FORLAX®, TRANSIPEG®, MOVICOL®), le lactulose (DUPHALAC®), le lactitol (IMPORTAL®) qui sont disponibles sans ordonnance. Ils ont également l'avantage de se présenter sous forme de sachets à diluer dans l'eau, ce qui encourage les patients à s'hydrater davantage.

3.5 Conduite à tenir pour le pharmacien au comptoir

Les différentes situations étudiées précédemment, même si elles ne concernent que trois catégories de médicaments, illustrent cependant les nombreux risques iatrogènes auxquels les patients âgés sont exposés. Les comportements d'automédication des seniors renforcent considérablement ces risques.

Le pharmacien est un interlocuteur privilégié, en qui ces patients placent une certaine confiance. Son rôle d'écoute et de conseil est primordial auprès de cette population fragile et rencontrée quotidiennement à l'officine. Nous allons évoquer ici les bons réflexes à adopter pour ce professionnel de santé de proximité, afin de garantir une meilleure qualité de prise en charge des sujets âgés.

3.5.1 Poser les bonnes questions, et surtout de la bonne façon

La communication avec les patients âgés n'est pas toujours aisée, les difficultés auditives étant de plus en plus fréquentes à mesure du vieillissement, parler d'une voix suffisamment forte et intelligible est indispensable. Le niveau de langage utilisé doit être simple et adapté, il faut se garder d'employer des termes trop scientifiques qui compliquent la communication.

Ensuite, devant toute demande spontanée au comptoir, le pharmacien doit chercher à connaître les traitements chroniques du patient. La question « Prenez-vous d'autres médicaments ? » est insuffisante, elle appelle une réponse fermée. Partant du fait que la majorité des patients âgés prennent un ou plusieurs médicaments au quotidien, il est plus pertinent de demander « que prenez-vous comme autres médicaments ? ». Bien souvent, le nom des spécialités n'est pas connu des patients, ils font souvent allusion à la taille ou la couleur des comprimés, informations bien sûr insuffisantes au pharmacien. Les questions permettant d'en apprendre plus : « prenez-vous un médicament pour la tension ? Le cholestérol ? Le cœur ? Les allergies ? » doivent être systématiques pour les patients âgés. L'intérêt du dossier pharmaceutique est ici évident, il permet d'avoir accès à des informations précises sur les traitements pris par le patient.

On apprend ainsi, par exemple, que le patient « qui ne prend pas de médicaments » est sous corticoïdes et bronchodilatateurs inhalés depuis plusieurs années pour traiter un asthme. Les spécialités dont la voie d'administration n'est pas orale ne sont parfois pas vraiment considérées comme des médicaments, ils ont du moins, un caractère plus secondaire dans l'esprit des patients.

Il est également indispensable pour le pharmacien, s'il veut prodiguer un conseil approprié et sans danger, de connaître les principaux antécédents du sujet. Une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) par exemple, peut être une condition excluant le conseil d'anti histaminiques anticholinergiques (ex : APAISYL® comprimés). Une rétention urinaire peut s'ensuivre.

Nous mettons ici en évidence l'importance de la communication et de la pertinence des échanges avec la personne âgée, une information claire et bien intégrée par le patient est la condition *sine qua non* d'une prise en charge efficace.

3.5.2 Toujours garder à l'esprit l'éventualité d'une iatrogénie

La prescription pluri-médicamenteuse est fréquente chez le sujet âgé. Elle est favorisée par la polyopathie et la polymorbidité du sujet âgé, par le nomadisme médical (notamment à cause des prescripteurs multiples : généraliste et spécialistes). La superposition de plusieurs traitements symptomatiques sans raisonnement global (Corpus de Gériatrie, 2000), associée à une demande souvent insistante par la personne âgée de médicaments encourage cette polymédication.

La mauvaise observance peut également en résulter (les médicaments étant sélectionnés par le patient de manière aléatoire), et le risque d'événements indésirables augmente avec le nombre de médicaments administrés.

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement rendent les sujets âgés particulièrement sensibles aux principes actifs ; en particulier aux psychotropes ou aux anticholinergiques (Corpus de Gériatrie, 2000).

Enfin, la plupart des essais cliniques n'incluent pas de sujets de plus de 65 ans dans les études de tolérance des molécules. Les effets des médicaments sont donc en général moins bien connus chez les patients âgés.

En conséquence, devant toute plainte ou nouveau symptôme d'un sujet âgé, le pharmacien d'officine devra penser à rechercher une étiologie médicamenteuse. On connaît certains signes cliniques évocateurs tels que la constipation sous opiacés, les hémorragies digestives sous AINS ou les éruptions cutanées causées par certains antibiotiques. Mais le plus souvent, les symptômes rapportés sont non spécifiques.

Cependant, trois présentations cliniques fréquentes doivent faire penser avant tout à une cause iatrogène :

a) les malaises et les chutes

Ils peuvent être en rapport des prises médicamenteuses. Plusieurs classes thérapeutiques sont susceptibles d'être à l'origine de chutes :

-les antihypertenseurs, en provoquant des hypotensions orthostatiques, des hyponatrémies, hyperkaliémies ou déshydratations (diurétiques).

- les sulfamides hypoglycémiants entraînant des hypoglycémies.

-les corticoïdes pouvant occasionner un dérobement de jambes.

-certains antidépresseurs comme les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) augmentent considérablement le nombre de chutes sans que le mécanisme en soit précisément connu.

-les psychotropes, par l'altération de la vigilance qu'ils génèrent, sont potentiellement responsables de chutes.

b) la confusion mentale

Fréquente chez le patient âgé, elle doit en priorité faire évoquer une étiologie médicamenteuse. Elle peut être le résultat d'un sevrage (en benzodiazépines par exemple), constituer un effet secondaire connu d'un médicament ou se déclarer lors d'un surdosage (en particulier à la faveur d'une déshydratation).

Elle est particulièrement difficile à déceler quand elle vient s'ajouter à une démence préexistante.

c) les troubles digestifs

Plainte de comptoir par excellence, la symptomatologie digestive doit ne doit pas être négligée par le pharmacien. Ces troubles doivent également faire rechercher une possible iatrogénie. Ils peuvent se présenter sous la forme de diarrhées (antibiotiques), de constipation, de nausées, de gastralgies, de troubles du goût et de l'appétit.

En somme, les trois entités cliniques évoquées plus haut sont les plus souvent associées à une origine médicamenteuse. Néanmoins, quelques soient les plaintes énoncées par un patient âgé, le pharmacien doit immédiatement penser à un EIM. La persistance d'une toux par exemple, doit suggérer un effet du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'interrogatoire du patient permettra de découvrir si un nouveau médicament a été ajouté au traitement, si des posologies de médicaments existants ont été modifiées ou encore si le patient a eu recours à l'automédication.

Nous pouvons entrevoir dans ce contexte, le rôle bénéfique du Dossier Pharmaceutique (DP). En effet, il est souvent difficile pour le patient, et *a fortiori* pour les sujets âgés polymédiqués, de se souvenir de tous les traitements en cours et de retenir les noms des médicaments. Les informations contenues dans le dossier pharmaceutique sont, après consentement du patient, accessibles grâce à la carte vitale.

La démarche du pharmacien est facilitée, tous les médicaments prescrits sont répertoriés, la délivrance de spécialités OTC et le conseil auprès du patient sont ainsi optimisés et adaptés. Les risques d'interactions médicamenteuses entre médicaments prescrits et non prescrits sont faibles, ce système de DP garantit une meilleure prise en charge pour le patient, et par tous les professionnels de santé qu'il pourra rencontrer.

3.5.3 *Savoir orienter vers le médecin*

La conduite à tenir du pharmacien, nous l'avons mentionné précédemment, est d'établir une communication efficace et confiante avec le sujet âgé, d'avoir le bon réflexe de

toujours rechercher une origine iatrogène. Une fois ces démarches effectuées, la conduite à tenir devant les symptômes rapportés peut être d'encourager la personne âgée à consulter.

De nombreux patients âgés ont des rendez-vous trimestriels voire mensuels avec leur médecin traitant, ils prétendront donc en faire part à leur médecin lors de cette occasion. Cependant, les plaintes évoquées ont parfois un caractère d'urgence et il est alors important d'insister auprès des sujets afin qu'ils consultent rapidement. Un appel au médecin est parfois nécessaire pour confirmer une consultation rapide.

Enfin, une collaboration et une relation cordiales entre les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine ne peuvent qu'améliorer la prise en charge des personnes âgées. Ces dernières peuvent dans certains cas se confier plus facilement à l'un ou à l'autre.

Souvent des difficultés personnelles (deuil, institutionnalisation du conjoint) sont évoquées au pharmacien, les sujets âgés profitant du renouvellement de leur ordonnance pour donner quelques nouvelles. Ces « bavardages » informels sont une très bonne occasion pour le pharmacien de déceler des altérations de l'état de santé physique ou psychologique des personnes âgées qu'ils connaissent bien. Une perte de poids importante, une confusion, un état dépressif, sont autant de signes facilement perçus, et qui doivent être mentionnés au médecin traitant.

3.5.6 Prendre le temps d'expliquer au patient

Nous avons évoqué précédemment la multitude de médicaments prescrits concomitamment aux personnes âgées. Les ordonnances, souvent longues et compliquées, déroutent le patient. L'explication de l'ordonnance fait partie du rôle du pharmacien. Le patient doit savoir à quel usage est destiné chaque spécialité et à quelle fréquence elle doit être prise. Le fait de noter les posologies et les noms de marques correspondant aux génériques sur les boîtes, est bien trop souvent négligé par les pharmaciens. C'est pourtant la base d'une bonne observance et donc d'une efficacité réelle du traitement.

Chez les personnes âgées, l'établissement d'un plan de prise semble indispensable, en précisant les heures et modalités d'administration. Hiérarchiser et regrouper les traitements par thème permet au patient de repérer les médicaments indispensables à prendre sans oubli : insuffisance cardiaque, tension, diabète et ceux qu'il est moins dangereux d'oublier (hypnotiques par exemple). Il est également toujours pertinent de rappeler que l'automédication est déconseillée chez le sujet âgé.

Ces mesures simples paraissent évidentes, mais elles sont rarement proposées par les pharmaciens. Pourtant, leur intérêt a été démontré dans plusieurs études. L'expérimentation SMOG (Vinks *et al*, 2006) par exemple, menée au sein de 16 officines néerlandaises entre juin 2002 et juin 2003, a évalué l'impact de l'intervention du pharmacien sur la survenue d'EIM chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Un échantillon de 174 sujets, âgés de plus de 65 ans et utilisant au minimum 6 médicaments concomitamment a été divisé de manière aléatoire en deux groupes de 87 individus. Un suivi pharmaceutique a été mis en place pour les patients du groupe d'intervention, une liste de recommandations et de modifications concernant le traitement a été établie, en collaboration avec le médecin traitant. Quatre mois plus tard, les médicaments de chacun des sujets ont été analysés et classés selon le risque d'évènements indésirables encourus. On constate une différence significative (différence moyenne de -16,3%) entre les deux groupes concernant le nombre moyen d'évènements indésirables médicamenteux potentiels. Les patients du groupe d'intervention sont donc à moindre risque médicamenteux par rapport au groupe témoin.

Cette étude met en évidence le résultat positif de l'intervention du pharmacien d'officine auprès des personnes âgées polymédiquées. Mieux compris, le traitement est suivi avec une meilleure observance, ce qui accroît aussi son efficacité. La sécurité du patient est également améliorée.

En somme, le pharmacien doit être particulièrement vigilant face à une personne âgée, qu'elle soit en demande de médicaments OTC ou bien qu'elle présente une ordonnance. La iatrogénie, très fréquente chez le sujet âgé, peut en grande partie être

évitée par des mesures simples, relevant parfois du bon sens, comme celles présentées dans le tableau VIII. Elle peut surtout être limitée par l'implication conjointe du médecin, du pharmacien, mais aussi du patient lui-même.

Aux malades :

- refuser la prise inappropriée de médicaments conservés dans la « pharmacie familiale » et préalablement prescrits, pour s'en remettre à une autre personne ou hors autorisation du médecin à bien distinguer de l'espace de liberté laissé au malade par le médecin lors de la gestion d'une affection chronique (diabète, arthrose...) à fortiori pour d'autres personnes (psychotropes, hypnotiques...),
- employer essentiellement des spécialités conçues pour l'automédication et/ou conseillées par le pharmacien
- lire attentivement la notice et respecter les précautions qui y figurent
- ne pas dépasser la posologie recommandée,
- ne s'automédiquer que pendant des durées courtes (1/2 heures au maximum) ;
- refuser toute « poly-automédication » ;
- refuser toute automédication :
 - pendant un traitement en cours (sauf graves dangers de la cessation d'un traitement par anti-infectieux par la « simple » prise d'acétaminol)
 - pendant la grossesse (risque pour la mère et surtout pour l'enfant, à commencer par l'aspirine),
 - chez les nourrissons et les enfants en bas âge,
 - chez les personnes âgées
 - chez les malades à risques (insuffisants rénaux, hépatiques, cardiaques, respiratoires, malades allergiques...);
- informer son médecin de toute automédication.

Aux médecins :

- établir avec le malade une relation de confiance permettant au médecin :
 - d'interroger le malade sur une éventuelle automédication, sans aucunement le culpabiliser : *« avez-vous pu éviter de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits ? Sinon, quels médicaments avez-vous pris par vous-même ? (car c'est essentiel que je les connaisse pour optimiser mon diagnostic et ma conduite thérapeutique) »*
 - de lui expliquer clairement et de façon personnalisée les objectifs de son traitement, mais aussi ses risques, l'importance de sa surveillance et de son observance ;
 - d'élaborer avec lui « un plan thérapeutique » bien compris, auquel il adhère en toute responsabilité, coopérant activement à ses objectifs ;
 - de lui expliquer de façon claire des recommandations précises dont le seul but est d'éviter des accidents, parfois graves ;
- pratiquer un monitoring attentif de l'ensemble du traitement
- refuser les prescriptions à posteriori des médicaments déjà achetés ;
- contrôler la « pharmacie familiale », potentiellement source d'automédications par des produits inappropriés voire périmés et donc dangereux.

Aux pharmaciens :

- assurer pleinement leur rôle de conseil ;
- participer à l'information et à l'éducation des citoyens et des malades.

Aux autres soignants (notamment les infirmiers) :

- participer à l'information et à l'éducation des citoyens et des malades.

Tableau VIII : Charte du bon usage de l'automédication, un moyen de diminuer la iatrogénie (Extrait de : Queneau, 2008)

**PARTIE 4 : COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET
SUJET AGE**

La progression de l'automédication est le reflet d'une volonté de plus en forte des patients de s'impliquer dans leur santé. L'usage des compléments alimentaires, bien qu'ils ne soient pas des médicaments, traduit également cette volonté de se maintenir en bonne santé. En effet, lorsqu'un complément alimentaire est pris dans le but de se soigner ou d'améliorer un état (fatigue par exemple), on peut parler d'automédication.

Les sujets âgés consomment moins de compléments alimentaires que les adultes plus jeunes, cependant 12,2% des plus de 55 ans sont concernés (Enquête CREDOC, 2005). Ces chiffres sont néanmoins à modérer, car du point de vue nutritionnel, on considère un sujet âgé à partir de 70 ans. Nous étudierons dans un premier temps les définitions et le cadre réglementaire ainsi que le marché lié à ces produits, puis nous nous intéresserons au statut nutritionnel du sujet âgé et de la pertinence d'une supplémentation, enfin, nous analyserons plus précisément deux types de compléments alimentaires particulièrement destinés aux seniors.

4.1 Compléments alimentaires : définition et généralités

4.1.1 Historique et définitions

Pendant de nombreuses années, le statut des compléments alimentaires est resté flou et la réglementation autour de ces produits était quasiment inexistante. En effet, avant 1995, aucun texte officiel ne définissait la notion de complément alimentaire.

En 1993, le Syndicat des produits diététiques, naturels et de régime adopte une charte qui propose une première ébauche de règlement mais qui n'impose pas de contraintes juridiques (André *et al*, 1998). Cette charte décrit les compléments alimentaires comme destinés à « compléter l'alimentation courante afin de procurer à l'organisme les compléments énergétiques, les minéraux, les oligoéléments, les vitamines, les acides aminés, les acides gras essentiels, les complexes biologiques nécessaires à la conservation et à l'équilibre du capital santé. » L'origine de ces produits peut être animale, végétale, minérale, à base de substances naturelles ou issue de la transformation de ces substances naturelles.

En 1996, le décret n°96-307 (JORF n°87, 1996) inclut les compléments alimentaires dans les textes nationaux : « les compléments alimentaires sont les produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers. »

Entre 1996 et 2006, les compléments alimentaires sont désormais définis juridiquement, mais ne sont pas encore encadrés par un régime juridique propre (Genevey & Schutz, 2009).

Une harmonisation européenne des modalités de mise sur le marché de ces produits a eu lieu en 2002, le texte appliquant ces nouvelles directives en France est le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (JORF n°72, 2006). Il définit les compléments alimentaires comme des :

« Denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir des formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

4.1.2 Composition

Ce décret fixe également une liste positive de nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires, ainsi que des doses maximales journalières pour certains composants. Le décret n°2006-352 (JORF n°72, 2006) établit les catégories de substances admises dans la formulation des compléments alimentaires :

- les denrées alimentaires ou constituants de denrées alimentaires reconnus au sens du règlement CE n°258/97 du 27 janvier 1997 (JOCE n°43, 1997).

- les nutriments et substances à but nutritionnel ou physiologique autorisés dans des listes positives et selon les critères de pureté définis.

- les additifs, arômes et auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine (JORF n°260, 1997 et JORF n°0114, 2008).

- les plantes et parties de plantes (traditionnellement considérées comme alimentaires).

Ces nutriments ne peuvent être employés dans la composition des compléments alimentaires que dans les conditions fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation, de l'agriculture et de la santé. Sont donc fixées par ce décret :

- la liste des nutriments dont l'emploi est autorisé.

- les critères d'identité et de pureté auxquels ils doivent répondre.

- les teneurs maximales admissibles et le cas échéant, les teneurs minimales requises.

Les compléments alimentaires sont désormais réglementés et encadrés, et les textes du 20 mars 2006 fixent également des dispositions relatives à l'étiquetage, à la publicité, à l'autorisation d'emploi et la commercialisation de ces produits.

4.1.3 AJR et ANC

Pour évoquer des éléments de nutrition du sujet âgé, il est important de connaître les termes employés dans ce domaine et leur signification.

Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC), sont établis pour la population française, selon l'âge, le sexe et la situation physiologique des individus. L'expression ANC a été introduite en 1981, lors de la parution d'un guide du même nom, résultant du travail de spécialistes de la nutrition réunis par l'AFSSA, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (désormais ANSES). Ce texte a été révisé en 1992 et 2003.

Les ANC correspondent à une moyenne majorée pour combler les besoins nutritionnels de l'ensemble (97,5%) de plusieurs sous catégories pertinentes de la population (ex : enfants, femmes enceintes). Ces ANC représentent une notion large, ils peuvent être adaptés dans certaines situations médicales particulières (dénutrition par exemple).

Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) sont des données de référence mentionnées sur l'étiquetage des produits, ils sont définis au niveau international. Ils ont été fixés sur les recommandations établies à l'issue de la consultation d'experts qui s'est tenue en 1988 à Helsinki. La directive européenne n°90/496/CEE (JOCE n°276, 1990) officialise les AJR déterminés auparavant. Ces valeurs moyennes sont adoptées pour leur facilité d'usage et sont données pour l'ensemble de la population, les AJR constituent en quelque sorte une version simplifiée des ANC. Le décret n°93/1130 (JORF n°226, 1993) transpose en France les textes européens. La directive européenne 2008/100 CE (JOCE n° 285, 2008) a actualisé les AJR (tableau IX), on retrouve les valeurs de référence dans le tableau suivant.

Vitamines et sels minéraux pouvant être déclarés et apport journalier recommandé (AJR)			
Vitamine A mg	900	Vitamine B ₁₂ mg	900
Vitamine B ₁ mg	7	Vitamine B ₂ mg	900
Vitamine B ₃ mg	12	Phosphore mg	700
Vitamine B ₅ mg	75	Magnésium mg	175
Vitamine C mg	90	Calcium mg	1200
Fluorure mg	1,5	Zinc mg	10
Biotine mg	1,1	Carbone mg	1
Niacine mg	16	Manganèse mg	2
Vitamine B ₆ mg	1,1	Chlorure mg	15
Acide Panthotique mg	200	Sélénium µg	55
Vitamine B ₁₂ µg	1,5	Strontium mg	10
Berbéryl µg	50	Molybdène µg	50
Acide para-aminobenzoïque mg	6	Iode µg	150
Chromium mg	1000		

De manière générale, les quantités précises à déclarer pour déclarer de ce qui est soumis aux quatre réglementations correspond à 15% de l'apport nutritionnel multiple de la population adulte pour être en conformité avec les réglementations européennes.

Tableau IX: Les Apports Journaliers Recommandés (Extrait de : JOCE n°285, 2008).

4.2 Un marché prometteur

4.2.1 Les chiffres

En 2006, le marché mondial des compléments alimentaires était estimé à 45 milliards d'euros, dont 30% concerne l'Europe (Etudes du Pôle Nutrition Santé Longévité, 2008). Les 2/3 du marché européen sont dominés par quatre pays (tableau X) : l'Italie, l'Allemagne, la France et la Grande-Bretagne.

Répartition du marché européen en 2006

Pays	Parts de marché (en %)
Allemagne	21
Italie	21
Royaume-Uni	13
France	12

Tableau X: Le marché des compléments alimentaires en Europe

(Extrait de : Etudes du PNSL, 2008)

Les compléments alimentaires représentent un secteur dynamique, en croissance constante (même si elle a ralenti ces dernières années). La particularité du complément alimentaire est qu'il n'est pas distribué uniquement dans les pharmacies d'officine (figure 17). Les supermarchés, les magasins diététiques, les salles de sport, et bien sûr Internet sont des points de vente clés du secteur.

On remarque que les officines restent le circuit de distribution majoritaire (59,1%). Cette prédominance vient probablement du fait que le monopole des pharmacies sur la vente des médicaments leur assure une meilleure crédibilité sur la vente de produits à forte connotation santé. La compétence des pharmaciens en matière de conseil est un atout indéniable, qui renforce la confiance des consommateurs.

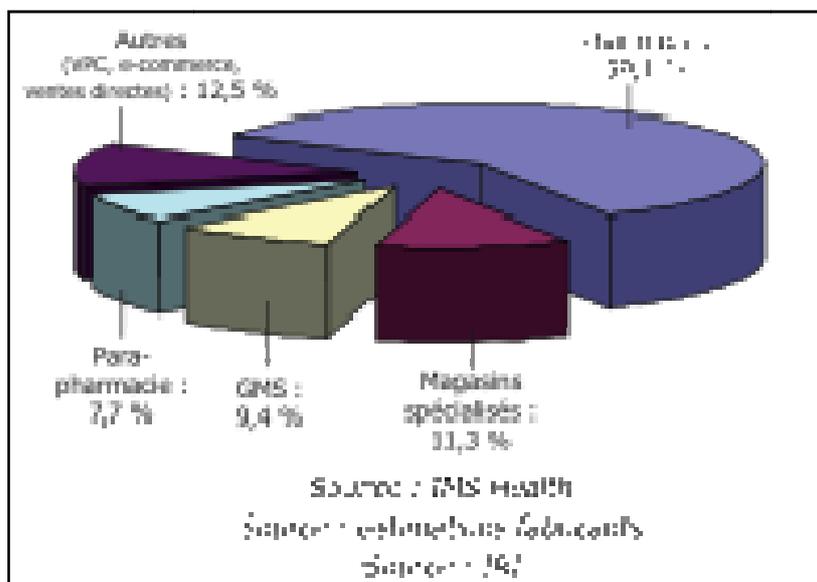


Figure 17 : Compléments alimentaires : des lieux de distribution variés

(Extrait de SDCA, 2009)

Les estimations pour 2012 laissent entendre un chiffre d'affaires de 2 milliards d'euros pour le marché français des compléments alimentaires. Selon l'étude sur le marché des compléments alimentaires réalisée par le Pôle Nutrition Santé Longévité (PNSL, 2008), le dynamisme de ce secteur est la conséquence de plusieurs phénomènes :

- le vieillissement de la population. L'INSEE estime à 20 millions le nombre de personnes de plus de 60 ans en 2020. Les seniors sont de nouveaux consommateurs potentiels, fortement intéressés par les compléments alimentaires affichant les promesses plus « médicales ».

- l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du surpoids. Près de 14 millions de personnes en France seraient en surpoids et près de 6 millions seraient obèses (Etude ObEpi, 2006). Ces enjeux de santé publique peuvent influencer le marché, en particulier dans le domaine des compléments « minceur » et celui des « cocktails vitaminés », souvent conseillés en accompagnement d'un régime hypocalorique.

- le développement de l'automédication, traduisant une certaine volonté d'être « responsable » de sa santé. Les français recourent de plus en plus à l'automédication, la consommation de « produits santé », dont les compléments alimentaires font partie, est donc encouragée.

- des consommateurs de plus en plus préoccupés par les questions de santé et de bien-être. Les compléments alimentaires bénéficient désormais d'études cliniques plus convaincantes et accroissent leur crédibilité scientifique auprès du grand public. L'offre plus « médicale » connaît une forte croissance, comme on peut le constater avec la progression du secteur des troubles oculaires (figure 18). Il affiche un chiffre d'affaires impressionnant de 25 millions d'euros en 2005 (Enquête du PNSL, 2008).

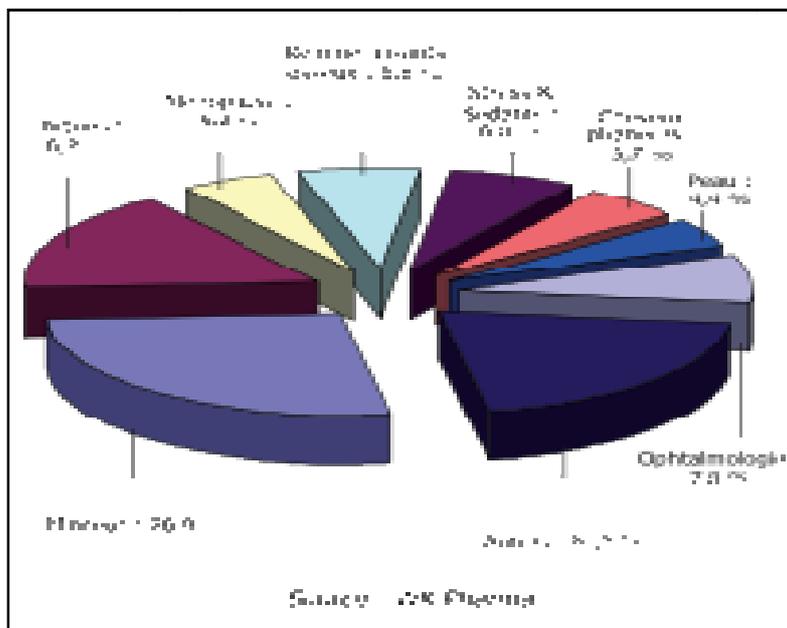


Figure 18 : Répartition des ventes de compléments alimentaires en 2008

(Extrait de : SDCA, 2009)

Les évaluations de cette même étude placent les secteurs à plus forte consonance médicale (ophtalmologie, troubles ostéoarticulaires, par exemple) parmi les directions les plus prometteuses pour les années à venir.

4.2.2 Les compléments destinés aux seniors

Toujours plus variée, l'offre proposée par les compléments alimentaires cible des tranches de population spécifique. Les produits destinés aux seniors sont désormais très nombreux, et visent des sujets à partir de 50 ans (figure 19).

Complexes vitaminés, probiotiques, anti vieillissement, stimulants de la mémoire : les allégations sont nombreuses et parfois difficiles à décrypter pour le consommateur. Pourtant, l'article 8 du chapitre III du décret n°2006-352 (JORF n°72, 2006) précise que l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite, ne doivent pas attribuer à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés.



Figure 19 : De nombreuses références pour les seniors et des allégations variées.

Ces différents produits, qu'ils soient distribués en pharmacie ou dans les autres points de vente énumérés précédemment, sont vantés par une publicité ciblée. Les magazines destinés aux seniors proposent parfois même de les vendre par correspondance. Le complément alimentaire est défini juridiquement, et ce de manière bien différente du médicament. Il dépend du Code de la consommation tandis que le médicament dépend du Code de la Santé Publique. Pourtant, le complément alimentaire reste un produit « de santé » aux yeux du patient. La présentation en comprimés ou gélules, les emballages sous blister ou pilulier, les noms à connotation scientifique (NOVABIOSTIM®, SUVEAL®, BION®, etc.) peuvent en effet causer une confusion entre compléments alimentaires et médicaments.

Ces dernières années, le marché a connu un ralentissement des ventes de compléments bien-être et beauté, tandis que les compléments alimentaires à « promesses médicales » (vision, confort articulaire, confort urinaire par exemple) sont plus prisés des clients.

4.2.3 Allégations et Publicité

Très encadrée par le Code de la Santé Publique (articles L5122-2 et L5122-6), la publicité sur les médicaments ne doit pas être trompeuse ni mettre en péril la santé publique. Elle concerne uniquement les médicaments non remboursables, non soumis à prescription, et dont l'AMM ne pose pas de restriction en matière de publicité. Les précautions d'emploi doivent être précisées et elle doit encourager à une consultation médicale en cas de persistance des symptômes.

Les compléments alimentaires dépendent d'une autre législation : le Code de la Consommation (articles L 121-8 à L 121-15). Ces articles mentionnent qu'il est interdit de diffuser une publicité comportant des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur. Le message publicitaire peut être diffusé sur n'importe quel support, y compris le produit lui-même. Il est souvent compliqué pour le consommateur de distinguer le vrai du faux, notamment lorsque les formules utilisées sont ambiguës. De plus, une information vraie, peut être mal interprétée par le consommateur et l'induire en erreur.

La publicité pour les compléments alimentaires est basée sur des allégations, le règlement européen n°1924/2006 (JOCE n°404, 2006) a permis d'harmoniser les législations des différents Etats à propos de ces allégations. Trois catégories d'allégations ont été différenciées dans ce règlement :

- les allégations nutritionnelles affirment ou laissent supposer qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles.

- les allégations santé font un lien direct entre une denrée alimentaire (ou un de ses composants) et la santé du consommateur. Ces allégations sont interdites sauf si l'étiquetage mentionne également l'importance d'une alimentation saine et équilibrée. Les allusions à une perte de poids, à une recommandation par des médecins ou professionnels de santé ne sont pas autorisées.

- les allégations relatives à la diminution du risque d'une maladie laissent entendre que la denrée consommée permettra de réduire le développement d'une maladie. Elles sont soumises à autorisation sauf si elles reposent sur des données scientifiques généralement admises et sont justifiées par de telles données. Elles doivent également mentionner que la maladie en question a des facteurs de risques multiples.

Ce règlement stipule également que l'emploi d'allégations nutritionnelles ou de santé n'est autorisé que si l'on peut s'attendre à ce que le consommateur moyen comprenne les effets bénéfiques exposés dans l'allégation. C'est une notion très relative, car les allégations employées, tout en respectant les règlements, restent évasives et ambiguës. Et des artifices de langages sont parfois employés afin de renforcer l'impact des bénéfices évoqués sur le consommateur.

Les formules présentées sur les emballages : « activateur de santé », « renforce les défenses naturelles », « mémoire et concentration », « confort et mobilité articulaire », « favorise l'assouplissement des articulations », sont très prometteuses et laissent espérer pour le patient des bénéfices indéniables pour sa santé.

Prenons par exemple l'allégation suivante : « contribue à la souplesse et au bon fonctionnement des articulations », présentée sur un conditionnement extérieur. L'attention du consommateur se portera naturellement sur les termes « souplesse », « bon fonctionnement » et « articulations », qui donnent une image positive du produit. Néanmoins, le mot « contribue » est important, il laisse supposer que le produit seul ne suffit pas à améliorer le confort articulaire mais qu'il y participe seulement.

Avant 2007, les allégations étaient contrôlées par l'AFSSA après la commercialisation des produits. L'évaluation des preuves scientifiques d'efficacité avancées par les industriels n'était donc pas une condition préalable à leur mise sur le marché et à leur utilisation. Cependant, un dossier devait être constitué et mis à disposition des autorités de manière à justifier la légitimité des allégations employées. La DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), en cas d'incertitude, pouvait saisir l'AFSSA afin d'en examiner les arguments scientifiques. Depuis sa création, l'AFSSA a ainsi expertisé 590 allégations, dont 20% seulement se sont révélées fondées.

Nous constatons que, malgré les restrictions récentes imposées par l'Union Européenne aux fabricants, les compléments alimentaires sont perçus par les utilisateurs comme des produits améliorant leur santé. La frontière avec le médicament est donc vraisemblablement floue dans l'esprit du consommateur moyen.

En effet, lors de l'enquête CCAF 2004 (Hébel, 2007), les principales raisons invoquées pour la consommation de compléments alimentaires sont la santé (55,6%), la fatigue (52,9%), le soin du corps (29,4%) et les maladies (23,5%).

Les références affichant des « promesses santé » sont nombreuses, et nous nous intéresserons plus particulièrement à deux secteurs dynamiques concernant les seniors: les compléments à visée oculaire et ceux destinés aux articulations. Avant de se concentrer sur ces deux cas, nous étudierons les particularités nutritionnelles de la personne âgée.

4.3 Statut en micronutriments du sujet âgé

Certains compléments alimentaires contiennent des actifs physiologiques, naturellement présents dans l'organisme (vitamines, oligo-éléments), nécessaires à son bon fonctionnement et pour lesquels des ANC ont été définis. D'autre part, les compléments alimentaires peuvent également inclure des actifs non nutritionnels (tels que la glucosamine), qui ne sont pas essentiels au corps humain et pour lesquels il n'existe pas d'ANC. Nous étudierons ces deux cas à travers deux exemples de produits évoqués plus loin :

les compléments à visée articulaire (chondroïtine, glucosamine) et les compléments à visée oculaire (lutéine, zéaxanthine).

L'étude préalable du statut en micronutriments de la personne âgée permet de définir quels sont les besoins en actifs physiologiques de cette population et de discuter de l'intérêt éventuel et des conséquences d'une supplémentation.

4.3.1 Des déficits apparaissent avec l'âge

Les personnes âgées ont des besoins énergétiques et en macronutriments similaires, voire légèrement supérieurs, à la population adulte normale. Pourtant, chez une forte proportion d'entre eux, les apports alimentaires sont insuffisants pour satisfaire ces besoins. Cette diminution des apports est la conséquence de plusieurs facteurs liés au vieillissement (Ferry *et al*, 2002) :

- les altérations de la dentition : ces modifications conditionnent les choix d'aliments, et entraînent, par exemple, une diminution de la consommation de fruits crus et légumes frais ou de viande qui nécessitent une mastication. L'alimentation des sujets s'en trouve monotone et par conséquent appauvrie en certaines vitamines et oligo-éléments.

- les troubles sensoriels : la perte de goût et de l'odorat, fréquente avec le vieillissement, réduit les sensations de plaisir à manger.

- l'environnement : les personnes âgées sont plus isolées au quotidien, notamment à cause du veuvage. Cette altération des relations sociales ne crée pas une convivialité propice aux repas.

- les modifications des capacités digestives : la fréquence des ulcères augmente avec l'âge, certaines vitamines (notamment la vitamine D, la vitamine B12) sont moins bien absorbées par le grêle. Le vieillissement de l'appareil digestif participe donc au déséquilibre nutritionnel du sujet âgé.

Non seulement les apports en macro nutriments (protéines, lipides, glucides) et en énergie sont réduits, mais les personnes âgées connaissent également des carences (causées par les modifications qualitatives et quantitatives de leur alimentation) en micro nutriments dont il est indispensable de connaître les apports nutritionnels conseillés dans la population âgée (tableaux XI et XII).

	Vitamine	ANC	Rôles principaux	Risques
Vitamines liposolubles	A	F ¹ : 600 ug/j H ⁶ :700 ug/j	Vision, système immunitaire, peau	Xérophtalmie, plus risque de toxicité au delà de 6000 ug/j
	D	10 à 15 ug/j	Hormone calciotrope	Rachilisme, Déminéralisation du squelette, hypocalcémie
	K	70 ug/j	Cofacteur métabolique, coagulation, transglutamination	Hémorragie
	E	20 à 60 mg	Antioxydant, rôle protecteur contre les maladies neuro-dégénératives	Syndrome neuro-dégénératif
Vitamines hydrosolubles	C	100 à 120 mg	Antioxydant, catalyseur de fonctions métaboliques	Scorbut
	B ¹ Thiamine	F:1.1 mg / H:1,3 mg	Métabolisme des glucides, de l'alcool	Béri-béri (très peu dans pays développés)
	B ² Riboflavine	F:1.5 mg / H:1,6 mg	Catabolisme acides gras, chaîne respiratoire	Atteintes cutanées, oculaires
	B ³ Niacine	F:1 mg / H:4 mg	Précurseur du NAD (coenzyme d'oxydoréduction)	Pellagre (dermatose, diarrhée, démence)
	B ⁵ Acide Pantothénique	5 mg	Constituant du CoA, métabolisme glucides, acides aminés, acides gras...	Carences exceptionnelles
	B ⁶	2.2 mg	CoEnzyme, métabolisme des acides aminés	
	B ⁷ Biotine	60 ug	Métabolisme intermédiaire	Carences rares
	B ⁹ Folate B ¹² Cobalamines	400 ug 3 ug	Métabolisme acides aminés Transfert de groupement méthyl	Risques pendant la grossesse (défaut de fermeture du tube neural)

Tableau XI : Les ANC en vitamines chez la personne âgée

(Extrait de : CRAES-CRIPS, 2006)

Un apport alimentaire insuffisant (en deçà de 1500 kcal/jour), ne permet pas de conserver un statut en micronutriments optimal. En outre, leurs réserves dans l'organisme sont restreintes et rapidement épuisables (Raynaud-Simon *et al*, 2000). De plus, la biodisponibilité des vitamines (tableau XI), minéraux et oligo-éléments (tableau XII) est perturbée par les différentes conséquences du vieillissement (Ferry, 2008).

Etant donnée leur sensibilité importante à la dénutrition, les personnes âgées sont plus fréquemment touchées par les déficits en micronutriments, déficits d'autant plus accentués par la dénutrition. Ces carences concerneraient en effet environ 4 millions de sujets âgés en France (Raynaud-Simon *et al*, 2000). Les déficits les plus fréquemment retrouvés chez le sujet âgé concernant (Ferry, 2008):

- certains oligo-éléments : le sélénium (Se), le calcium (Ca), le zinc (Zn).
- des vitamines : vitamines C et D, certaines vitamines du groupe B.

Oligo-élément / minéraux	ANC	Rôles principaux	Risque
Calcium	1200 mg/j	Structure des tissus minéralisés	Déminéralisation osseuse
Phosphore	500 mg/j	Structure du squelette, dents	Carence peu probable (anorexie, faiblesse musculaire...)
Magnésium	F: 360 mg/j ; H:420 mg/j	Cofacteur enzymatique	Tétanie, hypocalcémie
Sodium et chlore	4 g/j	Conduction nerveuse.	Risque d'hypertension si excès
Potassium	3 g/j	Fonctionnement enzymes, conduction nerveuse	Faiblesse musculaire, apathie, paralysie, arythmie
Fer	10 mg/j	Oxygénation des tissus	Anémie ferriprive
Zinc	15 mg/j	Cofacteur enzymatique	Troubles immunitaires, lésions peau, vision...
Sélénium	80 ug/j	Cofacteur enzymatique	Dystrophie, dépigmentation, anémie...
Chrome	125ug/j	Métabolisme glucidique, lipidique	Hyperglycémie, signes nerveux
Cuivre	1.5 mg/j	Métabolisme oxydatif du glucose, minéralisation osseuse, immunité	Carence rare
Iode	150 ug/j	Hormones thyroïdiennes	Crétinisme, goitre

Tableau XII : Les ANC en oligo-éléments et minéraux chez le sujet âgé

(Extrait de : CRAES-CRIPS, 2006).

4.3.2 Conséquences des déficits en micronutriments

De nombreuses études ont mis en évidence le lien entre un déséquilibre du statut en micronutriments et la prévalence des pathologies associées au vieillissement. En effet, pour

la plupart, ces vitamines et oligo-éléments constituent des cofacteurs de réactions enzymatiques ; leur raréfaction peut donc avoir des conséquences sérieuses sur la santé.

a) Troubles immunitaires

Le zinc et le sélénium (ainsi que certaines vitamines du groupe B) sont des cofacteurs d'enzymes impliquées dans la réplication cellulaire. Lorsque ces éléments sont insuffisants dans l'organisme, la maturation et la réplication des lymphocytes T sont perturbées, et l'immunité à médiation cellulaire est déficiente (Raynaud-Simon *et al*, 2000). Cette altération s'ajoute à celle déjà causée par le vieillissement physiologique.

Les sujets carencés en zinc et sélénium sont donc plus exposés au risque infectieux, leurs capacités de cicatrisation sont également amoindries (Curtay, 2008).

b) Troubles cognitifs(Ferry, 2007)

Plusieurs carences en micronutriments ont été corrélées au déclin cognitif chez la personne âgée. Le zinc est un des oligo-éléments les plus concentrés dans le cerveau, il participerait à la modulation de la transmission des messages nerveux. Même si ses modalités d'action demeurent peu connues, plusieurs études ont fait le lien entre carence en zinc et difficultés cognitives (Ortega *et al*, 1997).

Le sélénium possède des propriétés anti oxydantes et contribue à l'action de la glutathion peroxydase cérébrale. L'étude EVA (Berr *et al*, 2000) montre un déclin cognitif plus rapide chez les sujets âgés ayant de faibles taux plasmatiques de sélénium.

Les troubles cognitifs sont également très fréquemment associés à un statut inadéquat en vitamines du groupe B. La vitamine B1 (thiamine) est impliquée dans la transmission nerveuse, tandis que la vitamine B3 (niacine) participe à la synthèse de la sérotonine. Les vitamines B6 (pyridoxine), B9 (acide folique) et B12 interviennent dans la synthèse de plusieurs neuromédiateurs : la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et le GABA (acide gamma amino butyrique).

Le taux élevé d'homocystéine plasmatique témoigne d'une insuffisance en vitamines B9 et B12, et, dans une moindre proportion, de vitamine B6. Cet acide aminé est vraisemblablement produit à partir de la métabolisation des vitamines B. De nombreuses études (Clarke *et al*, 1998) ont prouvé la relation entre le taux élevé en homocystéine, et à plus forte raison les carences en folates (B9), avec les troubles cognitifs.

La vitamine E, puissant antioxydant liposoluble, intervient dans la protection et la stabilisation des membranes cellulaires en luttant contre la peroxydation des lipides. Une étude américaine (Perkins *et al*, 1999) a montré un lien entre mauvaises performances mnésiques et faibles taux plasmatiques de vitamine E. La vitamine C, également antioxydante, participe à la préservation de la vitamine E, et est donc indirectement liée aux fonctions cognitives.

c) Diminution de la densité osseuse

Les apports en calcium sont très largement insuffisants chez la plupart des personnes âgées. Ils n'atteignent en effet que 20 à 60% des apports recommandés aux Etats-Unis (Park, *et al*, 2008). L'absorption intestinale et la synthèse cutanée de vitamine D sont également réduites chez ces patients peu exposés aux rayonnements solaires. Or la carence en calcium est associée à une déminéralisation osseuse, entraînant une fragilisation de l'os (Martin *et al*, 2001). De même, la vitamine D est indispensable au maintien de l'homéostasie calcique. Ces deux éléments constituent donc des facteurs nutritionnels majeurs dans les altérations de la densité osseuse.

d) Stress oxydant (Ferry, 2007)

La théorie radicalaire du vieillissement pose que les mécanismes oxydatifs sont majorés avec l'âge. Les radicaux libres produits (espèces actives de l'oxygène) sont responsables au sein de l'organisme de mutations, de nombreuses altérations de protéines de structure ou d'enzymes, de vitamines et d'acides gras (Curtay, 2008). Les dommages

radicales concernent surtout les lipides, dont la peroxydation a des conséquences néfastes sur les membranes biologiques.

Les moyens de défense anti radicalaire sont altérés avec l'âge, notamment par la diminution des apports en vitamines et oligo-éléments antioxydants (figure 20). Ces derniers interviennent dans les différents mécanismes de lutte contre les phénomènes d'oxydation, en constituant des cofacteurs enzymatiques, ou en régénérant des éléments antioxydants. Le sélénium est ainsi impliqué dans le fonctionnement d'enzymes anti radicalaires : les glutathions peroxydases (Roussel & Ferry, 2002), la vitamine E protège les lipides membranaires de la peroxydation et la vitamine C participe à la régénération de la vitamine E et à la préservation des folates (Ferry & Roussel, 2007).

L'élévation du stress oxydant, est prouvée chez le sujet de plus de 70 ans (Roussel & Ferry, 2002). Les cancers, maladies cardiovasculaires, certaines démences, cataractes et altérations de l'immunité seraient favorisés par l'émission de radicaux libres, lorsque cette dernière est supérieure aux capacités de défense antioxydante (Ferry, 2008).

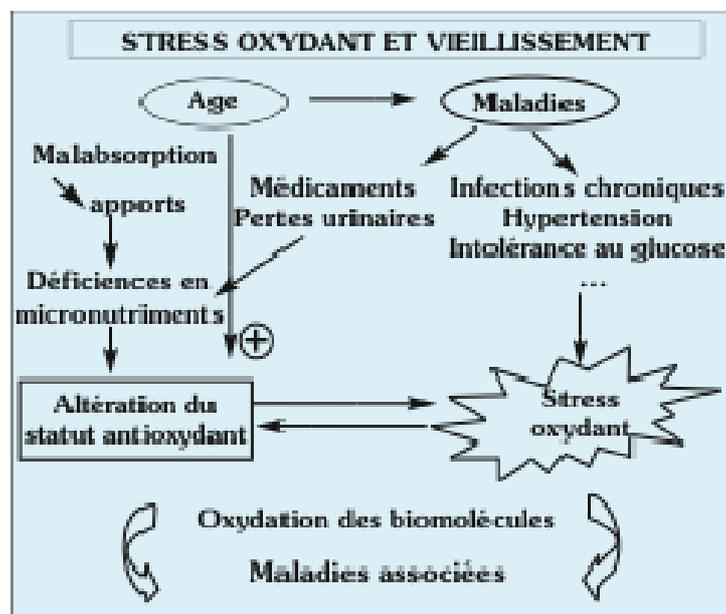


Figure 20 : Stress oxydant et vieillissement (Extrait de : Ferry & Roussel, 2007).

Les carences en vitamine C hydrosoluble, vitamine E liposoluble (puissants antioxydants synergiques) et en sélénium favorisent donc ce stress oxydant, lui-même facteur de risque de nombreuses pathologies.

4.4 Pertinence d'une supplémentation en micronutriments chez la personne âgée

4.4.1 Une alimentation suffisante et équilibrée avant tout

Même si le vieillissement est inéluctable pour les êtres vivants, la nutrition optimale en est une des composantes les plus modifiables ; et elle permet d'accéder à un vieillissement réussi. L'alimentation doit être avant tout quantitativement suffisante, en effet, des apports quotidiens inférieurs à 1600 kcal ne permettent pas de conserver un équilibre optimal en micronutriments (Ferry, 2008).

L'alimentation doit également être diversifiée. Les glucides complexes sont à préférer aux glucides simples. Les apports lipidiques doivent comporter en priorité des acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique (oméga-6) mais surtout l'acide alpha linoléique (oméga-3) retrouvé dans les huiles végétales comme l'huile de colza. Les oméga-3 à longue chaîne tels que l'EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) retrouvés, par exemple, dans les poissons gras des mers froides, sont particulièrement recommandés. Les apports protéiques sont également capitaux pour le sujet âgé. Les ANC en protéines (viande, poisson, œufs) atteignent en effet 1g/kg/jour, voire 1,2g/kg/jour en cas de situation pathologique inflammatoire.

Ces recommandations permettent de lutter contre la sarcopénie (perte de masse musculaire), premier signe de dénutrition chez le sujet âgé. Des apports alimentaires variés et quantitativement satisfaisants suffisent en général à obtenir un statut en micronutriments équilibré. Les fromages et laitages constituent les principales sources de calcium, les fruits tels que le kiwi, les groseilles et les agrumes sont riches en vitamines C, de même que certains légumes (brocolis, choux). Les céréales, levures et fruits secs apportent des vitamines du groupe B. Le sélénium est retrouvé dans les viandes, poissons et céréales complètes.

Ces différentes recommandations s'accompagnent également d'une hydratation correcte, le sujet âgé doit consommer environ 1,5L d'eau par jour (à majorer en cas de fortes chaleurs).

4.4.2 Une supplémentation utile et efficace dans certains cas

Nous avons montré qu'une alimentation variée et suffisante apporte tous les micronutriments nécessaires. Cependant, un grand nombre de sujets âgés ne reçoit pas les apports alimentaires requis. Nous avons vu précédemment que les modifications physiologiques liées au vieillissement conduisent parfois le sujet à sélectionner des catégories d'aliments plus faciles à mâcher, en mettant de côté des classes importantes telles que la viande ou les fruits. La sensation de faim est atténuée avec l'âge, et les personnes âgées sont également plus rapidement rassasiées. Pour ces différentes raisons, leur alimentation est fréquemment insuffisante et peu variée. Dans une situation de carence, il est indispensable d'apporter les micronutriments manquants.

Dans ces conditions, il semblerait pertinent d'administrer aux sujets âgés des « cocktails » multivitaminés et enrichis en oligo-éléments, qui permettraient de pallier à tous les déficits, qu'ils soient réels ou supposés. Les suppléments en MVM (Multi Vitamins Mineral) chez la personne âgée ont été évalués aux Etats-Unis par Park et ses collègues (Park *et al*, 2008). Ces compléments alimentaires permettent une augmentation des concentrations sanguines en micronutriments, mais les effets bénéfiques sur le plan clinique ne sont pas faciles à démontrer. Selon cette même étude, les suppléments multiples n'ont pas montré d'efficacité réelle dans la prévention des cancers et maladies cardiovasculaires. Elle a également conclu, après analyse de 20 essais randomisés, que ces compléments multivitaminés n'avaient pas d'effet sur le nombre d'épisodes infectieux des plus de 65 ans.

Cependant, une autre expérimentation (MIN.VIT.AOx) a mis en évidence qu'une supplémentation en vitamine C (120mg), vitamine E (15mg) et β -carotène (6mg) permettait de réduire la prévalence des carences de 75%. Ces essais, outre le rétablissement du

déséquilibre nutritionnel, ont également prouvé une amélioration du statut antioxydant par une meilleure résistance des membranes à l'oxydation, une baisse des peroxydes plasmatiques et une meilleure réponse immunitaire (Roussel & Ferry, 2002). Les formes combinées d'antioxydants, à doses nutritionnelles semblent efficaces sur le plan de l'immunité. L'étude MIN.VIT.AOx (Girodon *et al*, 1999) a ainsi démontré une réduction significative du nombre d'infections chez les sujets âgés supplémentés depuis deux ans. De même, des apports majorés en sélénium (100µg) favorisent l'immunité (Roussel & Ferry, 2002).

L'étude SU.VI.MAX (Hercberg, 2006), réalisée à grande échelle sur des sujets français de 30 à 60 ans, consistait à étudier les conséquences d'une supplémentation en β -carotène, vitamine E, vitamine C, zinc et sélénium à doses nutritionnelles pendant 7,5 ans. Elle met en évidence une réduction du risque de cancers (-31%) chez les sujets masculins uniquement, chez qui on note des apports moyens inférieurs en antioxydants. Ces résultats bénéfiques ne sont néanmoins pas transposables pour les femmes, lesquelles ont initialement un meilleur statut antioxydant (notamment pour le β -carotène et la vitamine C).

Les effets bénéfiques des supplémentations en calcium et vitamine D ne sont plus à prouver, remboursées par l'Assurance Maladie, ces thérapeutiques sont très largement prescrites et administrées aux personnes âgées. Ces deux éléments permettent une amélioration de la densité osseuse et une réduction du risque de fractures. (Avenell *et al*, 2005).

L'efficacité d'un apport augmenté en folates et vitamine B12 a été montrée sur les fonctions cognitives. L'étude FACIT (Durga *et al*, 2007) a effectivement mis en évidence le ralentissement du déclin cognitif chez les sujets âgés prenant 800 µg d'acide folique par jour pendant trois ans. En outre, les apports en folates auraient également un rôle positif sur la diminution du risque de maladie d'Alzheimer (Luchsinger *et al*, 2007). Cependant, dans le cas des autres vitamines du groupe B, les effets bénéfiques d'une supplémentation n'ont pas été démontrés (Clarke, 1998). Enfin, ces apports vitaminiques n'ont pas d'impact positif sur les démences déjà déclarées.

En somme, certaines suppléments ponctuelles, comprenant un voire deux micronutriments, ont démontré une efficacité dans la prévention des cancers et des pathologies évoquées dans le paragraphe précédent. Les compléments alimentaires proposant une formule « complète » (MVM) n'ont cependant pas donné de résultats cliniques concluants (outre le rétablissement des déséquilibres en micronutriments), à l'exception de la supplémentation SU.VI.MAX chez les hommes.

4.4.3 Une innocuité relative

Les compléments alimentaires, notamment ceux comprenant des anti oxydants et des vitamines du groupe B, constituent une solution efficace dans la prévention de certains troubles causés par le vieillissement. Néanmoins, ces produits présentent des risques et ne doivent pas être utilisés sans quelques précautions préalables.

Tout d'abord, les apports en micronutriments fournis par les compléments alimentaires doivent s'approcher au maximum des ANC. Mais les quantités absorbées ne doivent pas dépasser les doses recommandées : un apport calcique trop élevé peut causer des dommages rénaux et diminuer l'absorption d'autres minéraux comme le fer ou le zinc, il augmente également le risque de cancer de la prostate (Park *et al*, 2008). Un excès en zinc (>30mg/jour) peut occasionner des effets délétères sur le métabolisme lipidique et sur l'immunité (Roussel & Ferry, 2002).

De plus, plusieurs études ont souligné les risques encourus avec une supplémentation fortement dosée et prolongée en antioxydants. L'étude CARET (betaCarotene And Retinol Efficacy Trial) menée aux Etats-Unis et l'étude ATBC (Alpha-Tocopherol BetaCarotene Cancer Prevention) réalisée en Finlande, ont montré que le β -carotène, seul ou associé à la vitamine E ou au rétinol, augmente l'incidence des cancers du poumon (Satia *et al*, 2009). L'étude CARET (Omenn *et al*, 1996) a analysé les effets de 30 mg de β -carotène et 25 000 UI de retinyl palmitate quotidiens sur des hommes et des femmes fumeurs. Les participants de l'étude ATBC (Albanes *et al*, 1995), des hommes fumeurs, ont quant à eux reçu 20 mg de β -carotène et 50 UI de vitamine E par jour.

Nous savons que les fumeurs ont déjà un niveau élevé de stress oxydant (à cause des espèces réactives présentes dans la fumée de cigarette), l'étude CARET a néanmoins dû être arrêtée afin d'éviter d'exposer les participants à un risque important de cancer du poumon (36% par rapport au groupe placebo). Ces résultats peuvent aussi s'expliquer par le fait que les suppléments proposent des concentrations en antioxydants bien plus fortes que celles pouvant être apportées par une alimentation traditionnelle et largement supérieures aux ANC.

L'étude VITAL (VITamins And Lifestyle) a analysé les relations entre une supplémentation individuelle en β -carotène, vitamine A, rétinol, lycopène, multivitamines et le risque de cancer. Cette étude clinique a mis en évidence qu'un usage individuel prolongé de rétinol, β -carotène ou lutéine était associé à un risque plus élevé de cancer du poumon, que les patients soient fumeurs ou non (Satia *et al*, 2009). Les doses administrées sont supérieures à celles normalement utilisées dans les complexes multivitaminiques. Néanmoins, ce sont plutôt les longues durées de supplémentation qui caractérisent cette étude. Les hypothèses avancées par les auteurs pour expliquer ces résultats sont :

- les micronutriments contenus dans les compléments alimentaires auraient une biodisponibilité supérieure à ceux apportés naturellement par l'alimentation.

- ces apports élevés en antioxydants auraient un impact sur l'absorption et le métabolisme d'autres micronutriments potentiellement protecteurs.

- des doses trop élevées d'antioxydants pourraient entraver la production de radicaux libres de l'oxygène nécessaires pour d'autres processus bénéfiques pour l'organisme (apoptose, réponse immunitaire). On peut imaginer que les cellules cancéreuses pourraient demeurer ainsi protégées de l'apoptose.

L'étude SU.VI.MAX (Hercberg, 2006) retrouve une augmentation des cas de cancers de la peau chez les femmes supplémentées, ces dernières ayant un statut préalable satisfaisant en antioxydants. En ce qui concerne le risque global de survenue de cancers chez les sujets recevant des antioxydants, cette étude suggère un impact des doses utilisées

(nutritionnelles/pharmacologiques), des taux plasmatiques initiaux en antioxydants, ainsi que du sexe et de l'état de santé des sujets testés. Pour l'auteur, des apports élevés en antioxydants ont effectivement des retombées délétères chez les patients non carencés et les sujets à haut risque de cancer ou ayant un cancer infraclinique.

Les antioxydants peuvent ainsi devenir pro oxydants lorsqu'ils sont employés à des doses inadaptées et fortes. Dans le cas de la vitamine E par exemple, de nombreux autres composés (vitamine C, glutathion réduit, ubiquinol) participent à sa régénération (Ferry & Roussel, 2007). Ils contribuent au rôle pro oxydant de la vitamine E lorsqu'elle est administrée en excès. Les apports trop importants en vitamine E sont également associés, selon certaines études, à un risque hémorragique (Park *et al*, 2008), en particulier chez les personnes sous traitement anticoagulant.

Enfin, une méta analyse, basée sur 68 essais randomisés a étudié la mortalité associée aux suppléments en antioxydants (Bjelakovic *et al*, 2007). Elle met en évidence une élévation de la mortalité chez les patients recevant du β -carotène, de la vitamine A et de la vitamine E. La vitamine C et du sélénium n'entraîneraient pas une mortalité significativement supérieure. Pour la grande majorité des 68 essais analysés, les doses en antioxydants sont bien supérieures aux ANC.

En somme, les compléments alimentaires peuvent renfermer des substances actives et potentiellement nocives pour la santé, s'ils ne sont pas utilisés correctement. Les vitamines et minéraux contenus doivent respecter les ANC. Les mélanges antioxydants sont à utiliser avec précaution, aux doses nutritionnelles, et uniquement chez les sujets ayant des carences avérées. Il est également préférable d'éviter leur usage chez les fumeurs.

4.5 Etude de deux compléments alimentaires destinés aux seniors

4.5.1 Compléments à visée articulaire

Les personnes âgées sont fréquemment touchées par les pathologies articulaires telles que l'arthrose, la polyarthrite, les rhumatismes, particulièrement

invalidantes au quotidien. Les douleurs occasionnées ne sont pas toujours totalement soulagées par les traitements médicamenteux. Les sujets âgés sont nombreux à vouloir essayer un autre mode de traitement, plus « naturel ». Les compléments alimentaires (figure 21) apparaissent pour ces patients, comme une alternative accessible aux médicaments antalgiques.

a) Composition



Figure 21 : Exemples de compléments alimentaires à but articulaire vendus en officine

La plupart des références disponibles sur le marché (figure 21) proposent des formules à partir de glucosamine et/ou de chondroïtine. La glucosamine est formée à partir d'une molécule de glucose sur laquelle se greffe une fonction amine. Dans l'organisme, sa synthèse a lieu grâce à une série de réactions enzymatiques intracellulaires après internalisation du glucose circulant. Cette glucosamine produite subit elle-même une acétylation au sein des cellules et donne la N-acétyl glucosamine (figure 22). Cette dernière entre dans la composition des GAG (glycosaminoglycanes) : longues chaînes de polysaccharides non ramifiées, chargées négativement et constituées de la répétition d'un même motif disaccharidique.

Ces GAG s'associent avec des protéines porteuses pour former des protéoglycanes, eux-mêmes assemblés avec l'acide hyaluronique, donnant des composés de haut poids moléculaire. Ces derniers participent à la composition de la matrice extracellulaire du tissu

cartilagineux. Les cellules du cartilage, les chondrocytes, sont responsables du renouvellement de cette matrice, indispensable au bon fonctionnement de l'articulation.

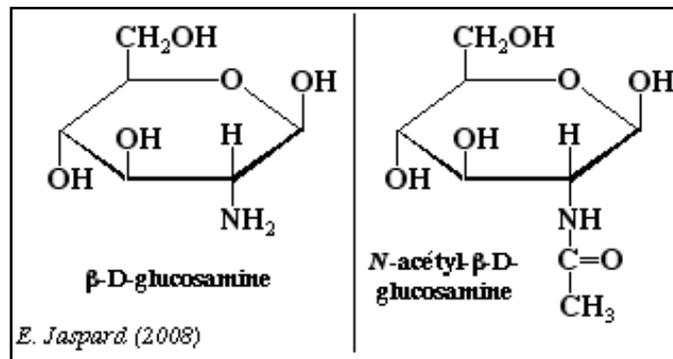


Figure 22 : Structure chimique de la glucosamine et de la N-acétyl glucosamine

(Extrait de : Jaspard, 2008)

La chondroïtine (figure 23) est une chaîne polysaccharidique de N-acétyl galactosamine liée à l'acide glucuronique, elle constitue un GAG de la matrice extracellulaire, composant essentiel du cartilage articulaire.

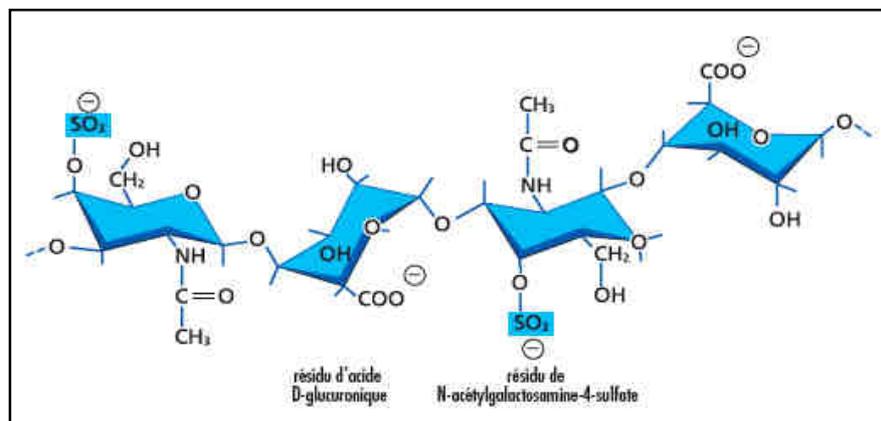


Figure 23 : Le motif disaccharidique de la chondroïtine(Extrait de : Mazières, 2011)

Les molécules proposées dans les compléments alimentaires à visée articulaire sont issues de sources diverses : pour ARTHROBIANE® par exemple, le sulfate de glucosamine (1200mg) provient de coquilles de crustacés et la chondroïtine sulfate (800mg) est issue de cartilage de requin. CHONDROSTEO® contient 1500 mg de glucosamine d'origine fongique et

200 mg de chondroïtine obtenue à partir de cartilage de poisson. Enfin, CHONDROAID® comporte 1500 mg de glucosamine d'origine marine et 1200mg de chondroïtine dont la provenance n'est pas précisée. Les notices de ces produits préconisent toutes une posologie de 4 comprimés par jour (4800 à 6000mg de glucosamine) et recommandent un usage prolongé sur plusieurs mois afin de bénéficier des effets décrits comme positifs sur le fonctionnement articulaire.

Il est important de noter qu'en France, il existe des produits à base de glucosamine (VOLTAFLEX®, OSAFLEXAN® par exemple) ou de chondroïtine (STRUCTUM®, CHONDROSULF®) référencés comme médicaments. Les concentrations en glucosamine (625mg, 1500 mg) et chondroïtine (500mg, 400mg) y sont inférieures à celles présentes dans les compléments alimentaires que nous avons cités précédemment. La commission de transparence a rendu, le 26 novembre 2008, un avis défavorable à l'HAS (Haute Autorité de Santé) concernant le remboursement du STRUCTUM®, mettant en avant une efficacité insuffisante par rapport au placebo (HAS, 2008).

Aux Etats-Unis, toutes les spécialités contenant ces deux molécules ne sont pas considérées comme des médicaments, mais comme des compléments alimentaires (« nutraceuticals »).

b) Efficacité et intérêt d'une supplémentation

De nombreuses études se sont consacrées à ces compléments alimentaires très lucratifs. Leurs ventes représenteraient en effet, un chiffre d'affaires de près d'un milliard de dollars par an (Sillbert, 2009).

La GAIT Study (Clegg *et al*, 2006) a testé l'efficacité de la glucosamine, de la chondroïtine, et de l'association des deux contre placebo. L'étude portait sur 1583 patients souffrant de gonarthrose et s'est déroulée sur 24 semaines. Les doses administrées (1500mg pour la glucosamine et 1200mg pour la chondroïtine) les mêmes que celles recommandées par les notices des médicaments cités précédemment. Le taux de réponse au placebo est important (proche de 60%) et on note un taux moyen de sortie d'étude de 20,5%. Les

auteurs évoquent un taux de réponse significativement plus élevé (79%) pour l'association chondroïtine/glucosamine (versus placebo, 54,3%) chez les patients ayant des douleurs initiales modérées à sévères.

Après discussion sur la méthodologie de l'étude (sous-groupes de patients, réponse forte au placebo), les auteurs concluent cependant que ni la glucosamine, ni la chondroïtine, ni leur association ne réduit efficacement la douleur de l'ensemble des patients souffrant de gonarthrose. Ils suggèrent seulement une éventuelle efficacité dans le sous-groupe des patients avec des douleurs modérées à sévères. Des conflits d'intérêts possibles (dédommagements perçus pour consultance, dons de firmes pharmaceutiques) ont cependant été relevés (Chevalier, 2006) dans cette expérimentation.

Une méta analyse portant sur 10 essais et plus de 3800 patients (Wandel *et al*, 2010), a également étudié les effets de ces mêmes traitements sur l'arthrose du genou et de la hanche. Elle met en évidence que la glucosamine, la chondroïtine et l'association des deux n'apportent aucun bénéfice clinique supérieur au placebo sur les douleurs articulaires.

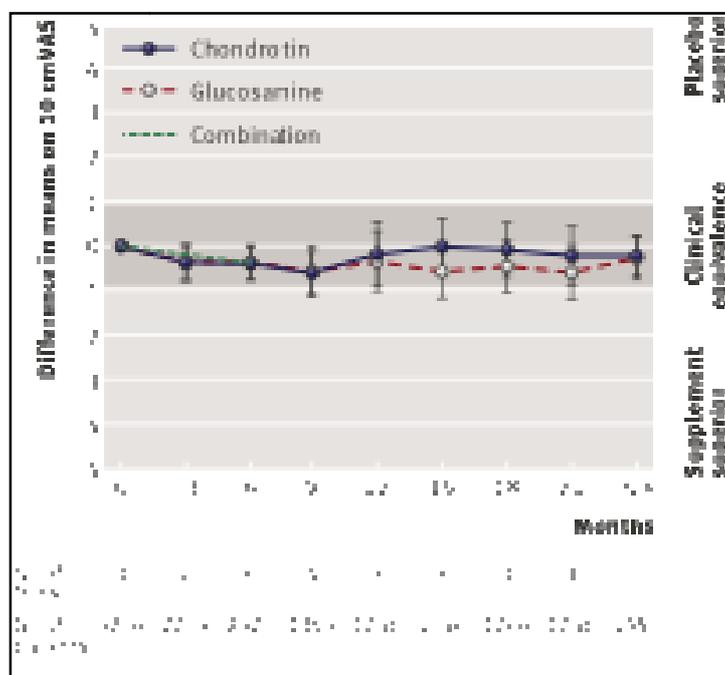


Figure 24 : Différences d'intensité de la douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (VAS : Visual Analogue Scale) entre le traitement reçu et le placebo

(Extrait de : Wandel et al, 2010)

La figure 24 montre en effet que les différences d'intensité de la douleur mesurée ne sont pas significatives entre la glucosamine, la chondroïtine ou leur association et le placebo. Tous les essais inclus dans cette méta analyse proposaient une posologie journalière de 1500 mg pour la glucosamine et de 800 à 1200 mg pour la chondroïtine.

Cette même analyse constate toutefois une légère amélioration de l'interligne articulaire sous glucosamine ou chondroïtine par rapport au placebo, témoignant d'une possible stimulation des chondrocytes, mais sans bénéfice clinique sur la douleur.

Enfin, ces notions sont confortées par les résultats obtenus par un laboratoire travaillant sur le métabolisme des glycosaminoglycanes (Sillbert, 2009). L'auteur explique que la glucosamine et la galactosamine sont produites par des réactions intracellulaires à partir du glucose circulant, ce dernier subit une phosphorylation qui lui permet d'entrer dans la cellule. La glucosamine apportée de manière exogène aux tissus (*in vitro*), ne peut intégrer l'intérieur des cellules que par phosphorylation préalable, à la manière du glucose. Cette étape se fait néanmoins de manière beaucoup moins efficace que pour le glucose, et ne se produit pas *in vivo* car la glucosamine n'est pas naturellement apportée aux tissus.

Ces faits sont confirmés par différentes expériences de suivi de glucosamine tritiée ($[^3\text{H}]$ glucosamine). Les auteurs ont mesuré une présence infime de cette $[^3\text{H}]$ glucosamine au sein des GAG formés par les cellules préalablement incubées avec cette dernière. Les cellules réalisent donc cette synthèse à partir du glucose de manière très majoritaire. De plus, les explorations des taux plasmatiques de glucosamine après ingestion par voie orale de quantités allant jusqu'à quatre fois la dose usuelle de 1500mg par prise, n'ont pas détecté de valeur mesurable. En utilisant des méthodes de dosage plus pointues, les auteurs ont pu mettre en évidence des traces plasmatiques minimales de glucosamine après l'ingestion d'une dose standard de 1500 mg, insuffisantes pour contribuer à la synthèse de chondroïtine. De plus, ces faibles quantités de glucosamine perdurent seulement quelques heures dans le sang.

Sur les monographies (VIDAL2011) de FLEXEA® et OSAFLEXAN®, spécialités à base de glucosamine, on apprend que la biodisponibilité absolue de ces médicaments n'est pas

connue. Les données présentées concernent seulement la biodisponibilité après administration intraveineuse. Pour les spécialités contenant de la chondroïtine (CHONDROSULF®, STRUCTUM®), l'absorption intestinale est estimée entre 13 et 20%. En somme, la biodisponibilité de la glucosamine *per os* est très faible chez l'homme, dans la mesure où seulement de très faibles taux plasmatiques ont pu être détectés quelques heures après l'ingestion. Enfin, cette glucosamine ne peut ensuite être efficacement intégrée dans les cellules.

A la lumière de toutes ces informations, nous pouvons vraisemblablement douter de l'efficacité des compléments alimentaires étudiés dans les douleurs articulaires. L'HAS estime que le service médical rendu est faible (HAS, 2010) dans le cas de la glucosamine voire insuffisant pour la chondroïtine (HAS, 2008), et que l'intérêt de ces produits réside dans le fait qu'ils semblent entraîner une diminution de la consommation d'AINS chez les patients. Les risques de survenue d'événements indésirables (particulièrement délétères chez le sujet âgé) liés à l'usage des AINS sont réduits.

c) Innocuité

Les spécialités comprenant de la glucosamine et/ou chondroïtine procurent donc un bénéfice très modeste (et probablement par effet placebo) aux patients souffrant de pathologies articulaires chroniques. La plupart des études souligne leur sécurité d'utilisation, l'absence d'interactions médicamenteuses connues et ne contre-indique pas leur usage.

Cependant, la glucosamine n'est *a priori* pas sans danger pour les patients. La pharmacovigilance australienne (*AustAdv Drug Reaction Bull*, 2005) ainsi relevé plusieurs cas de réactions allergiques à type d'urticaire, d'angioœdème, d'éruptions érythémateuses et prurit. Ces effets indésirables peuvent être attribués à l'origine marine (extraits de coquillages, crustacés) de la glucosamine utilisée qui produirait des réactions chez les personnes allergiques aux coquillages. Il est donc préférable pour les sujets sensibles de ne pas utiliser ces compléments alimentaires.

Enfin, selon d'autres études (Pham *et al*, 2007), les doses de glucosamine administrées pour le traitement de l'arthrose pourraient avoir un impact sur la glycémie et sur la résistance à l'insuline. La glucosamine n'est en effet rien d'autre qu'une molécule de glucose sur laquelle est greffée une fonction amine (figure 22). Des élévations de la glycémie ont été rapportées chez des sujets non diabétiques, nous imaginons les effets potentiels chez les patients diabétiques.

4.5.2 Compléments à visée oculaire

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité après 50 ans dans les pays occidentaux. En France, près de 2 millions de personnes de plus de 65 ans seraient touchées par cette pathologie.

Au cours du vieillissement, la capacité de phagocytose des cellules de l'épithélium pigmentaire s'amenuise. Des dépôts laminaires s'accumulent alors au niveau de la membrane de Bruch et altèrent les échanges entre choriocapillaire, photorécepteurs et épithélium pigmentaire, ce qui constitue un facteur de stress oxydant. L'exposition à la lumière bleue déclenche la production de radicaux libres oxygénés et entretient ce stress oxydant. Ainsi, il existe un déséquilibre entre mécanismes de défense antioxydants et production de radicaux libres à l'origine de la DMLA, cette dernière peut ensuite évoluer sous forme atrophique ou sous forme exsudative.

Les facteurs de risque de la DMLA sont multiples (Desmettre *et al*, 2004) : génétiques, constitutionnels et environnementaux. Parmi ces derniers, on retrouve notamment le tabagisme, l'exposition chronique à la lumière bleue et des déficits en vitamines, oligo-éléments et acides gras.

Ces dernières années, les compléments alimentaires destinés à la prévention des pathologies oculaires ont connu un fort engouement. Largement vantés par la publicité (magazines, internet) et parfois même prescrits par les ophtalmologues, ces produits sont fréquemment utilisés par les personnes âgées.

a) Composition

Les compléments alimentaires ophtalmologiques vendus en officine sont nombreux (figure 36), nous pouvons citer de manière non exhaustive : SUVEA®L, PRESERVISION®, VITALUX PLUS®, I-CAPS®, NUTROF TOTAL®. Ces produits sont formulés à base d'acides gras, de vitamines, d'oligo-éléments et surtout d'antioxydants.

Figure 25 : Exemples de compléments à visée oculaire disponibles en officine



Tous ces produits (figure 25) mettent en avant la présence de lutéine et/ou de zéaxanthine dans leur formule, ces deux dernières étant désignées comme protectrices et préventives contre la DMLA. La lutéine, et son métabolite la zéaxanthine sont des caroténoïdes, isomères du β -carotène, naturellement présents à haute concentration au niveau de la rétine maculaire.

Leur origine est exclusivement alimentaire (actifs physiologiques). Leurs propriétés anti oxydantes protègent l'épithélium pigmentaire et la neurorétine des phénomènes radicalaires de plus en plus importants au cours du vieillissement. Elles filtrent également les rayonnements de lumière bleue de haute énergie, potentiellement générateurs de stress oxydant (Desmettre *et al*, 2004).

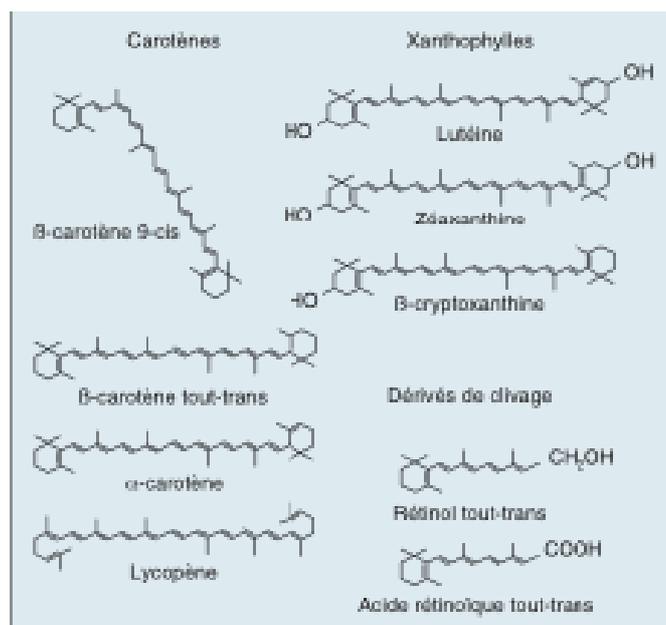


Figure 26 : Principaux caroténoïdes rencontrés dans les tissus humains et dérivés des caroténoïdes provitaminiques (Extrait de : Borel *et al*, 2005)

Les compléments alimentaires à visée oculaire présentent également des acides gras oméga-3 à longue chaîne dans la plupart des références. Ces acides gras de la famille des oméga-3 sont notamment présents dans les poissons gras des mers froides. L'EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) sont les principaux acides gras à chaîne longue dont les propriétés bénéfiques ont été démontrées dans des domaines variés (pathologies cardiovasculaires, inflammatoires, neurocognitives). Ils dérivent tous deux de l'acide alpha linoléique, un acide gras essentiel.

Enfin, les compléments alimentaires « ophtalmologiques » vendus en officine contiennent également des vitamines et minéraux : la vitamine C (relativement peu présente au niveau de la rétine), la vitamine E et le zinc sont retrouvés dans toutes les formulations (tableau XIII). Ce dernier est un cofacteur de la catalase et de la super oxyde dismutase, enzymes antioxydantes. La vitamine E, piègeur radicalaire, est retrouvée également au niveau rétinien.

Certaines références ajoutent d'autres éléments : cuivre, manganèse, sélénium (cofacteur enzymatique), vitamines B.

	Lutéine	Zéaxanthine	Oméga-3	Vitamines C et E	Autres
VITALUX PLUS®	10mg	0	169mg dont EPA DHA : 134mg	C : 60mg E : 20mg	Zn : 10mg Vitamine B3 Cuivre
NUTROF TOTAL®	5mg	2mg	280mg dont DHA : 140mg	C : 120mg E : 10mg	Zn : 15mg Cuivre, Sélénium Resvératrol
I CAPS®	6mg	0	280mg dont EPA : 184mg DHA : 96mg	C : 60mg E : 10mg	Zn : 10mg Vitamines du groupe B Cuivre, Manganèse Sélénium
PRESERVISION 3®	10mg	2mg	500mg	C : 180mg E : 30mg	Zn : 15mg
SUVEAL DUO®	10mg	2mg	430mg dont DHA : 215mg EPA : 43mg	C : 100mg E : 30mg	Zn : 15mg

Tableau XIII : composition quantitative de cinq compléments alimentaires à visée oculaire
(D'après les notices des produits).

b) Efficacité et intérêt d'une supplémentation

Les études portant sur les apports en micronutriments et la prévalence des pathologies oculaires sont nombreuses, elles concluent pour la plupart à des effets bénéfiques de certaines mesures nutritionnelles sur les risques de maculopathies.

Selon l'étude POLA (Delcourt *et al*, 2001), les carences en vitamine E ont été corrélées à un risque augmenté de DMLA. Des liens entre de faibles taux plasmatiques de vitamine E et la survenue de cataracte ont également été soulignés (Lyle *et al*, 1999).

Pour la vitamine C, en revanche, plusieurs études dont la POLA Study (Delcourt *et al*, 2001) et la Blue Mountain Eye Study (Smith *et al*, 1999) ne permettent pas d'affirmer qu'il existe un rapport entre les taux plasmatiques faibles et les lésions de maculopathies.

L'étude AREDS (Age Related Eye Disease Study) initiée en 1992, a été menée sur une dizaine de sites aux Etats-Unis, elle a ainsi pu constituer un échantillon important de population (3557 sujets de 55 à 80 ans). Ces derniers ont été répartis en quatre groupes selon le degré de leurs lésions maculaires, ils ont reçu ensuite au hasard soit un placebo, soit un supplément en antioxydants, soit un supplément en zinc, soit un supplément en antioxydants et zinc. Cependant, les doses utilisées au cours de cette étude (tableau XIV) sont nettement supérieures à celles présentes dans les compléments alimentaires disponibles sur le marché.

	AJR	ANC hommes	ANC femmes	AREDS
Vitamine C	60mg	110mg	110mg	500mg
Vitamine E	10mg	12mg	12mg	268mg
β-carotène	4,8mg	2,1mg	2,1mg	15mg
Zinc	15mg	1,2mg	10mg	80mg
Cuivre	2,5mg	2mg	1,5mg	2mg

Tableau XIV : Comparaison entre les doses de l'étude AREDS et les AJR et ANC pour la population française (D'après : Desmettre et al, 2001).

Les résultats apportés par le rapport n°8 de l'étude AREDS ont mis en évidence une diminution de 25% du risque d'extension de la pathologie pour les patients au stade 3 et 4 de DMLA recevant les antioxydants associés au zinc (AREDS, 2001).

Nous devons noter que le zinc administré dans l'étude est sous la forme d'oxyde, dont la biodisponibilité est bien moindre que le sulfate ou le gluconate. Les mêmes dosages de zinc sous ces deux formes auraient pu poser des problèmes de toxicité (Desmettre *et al*, 2001). Le β-carotène, choisi dans l'étude AREDS n'est pas vraiment justifié, les éventuels

bénéfiques qu'il peut apporter ne sont pas prouvés, et il a en outre été associé à des risques plus élevés de cancer chez les fumeurs.

Néanmoins, les bénéfices attendus sont moindres chez les patients ayant initialement des taux plasmatiques satisfaisants d'antioxydants. Plusieurs études (Snodderly *et al*, 1995) ont ainsi conclu que les suppléments en antioxydants (vitamine E, vitamine C et β -carotène) sont plus efficaces chez les sujets avec des concentrations plasmatiques faibles.

Les autres antioxydants présents dans les compléments alimentaires à visée oculaire sont la lutéine et la zéaxanthine. Ce sont des molécules bien assimilées, la réponse aux apports en lutéine se fait en effet rapidement à doses modérées (6 à 10mg) et elle ne dépend pas de l'âge du patient (Cardinault *et al*, 2003). Une autre étude (Rosenthal *et al*, 2006) réalisée chez des sujets de plus de 60 ans, a démontré que la supplémentation *per os* de lutéine entraînait bien une élévation des concentrations plasmatiques. L'essai, portant sur des doses de lutéine allant jusqu'à 10mg n'a pas entraîné d'effets indésirables.

Une étude prospective (Christen *et al*, 2008) note le risque significativement diminué de survenue d'une cataracte au sein d'une large cohorte de femmes ayant des apports élevés en lutéine/zéaxanthine et vitamine E par leur alimentation ou par des compléments alimentaires.

La lutéine à raison de 10mg par jour chez des patients souffrant d'un stade précoce de DMLA est associée à l'augmentation de la densité du pigment maculaire (Kohet *al*, 2004). L'étude LAST (Lutein Antioxydants Supplementation Trial) montre une amélioration de l'acuité visuelle chez des sujets âgés dès quatre mois d'apports en lutéine (10mg par jour) seule ou combinée à des minéraux (Richer *et al*, 2004).

Par ailleurs, certains auteurs (Desmettre *et al*, 2004) signalent une variabilité interindividuelle des réponses aux apports en lutéine et zéaxanthine, il y aurait ainsi des sujets « répondeurs » et « non répondeurs », au niveau des taux plasmatiques et de la densité du pigment maculaire, les causes de ce phénomène restent inconnues.

Les acides gras sont aussi l'objet de nombreuses expérimentations. La consommation régulière de poisson diminue de manière significative le risque de DMLA selon une étude australienne (Smith *et al*, 2001). La consommation en oméga-3 est en effet corrélée à un risque réduit de DMLA exsudative, en particulier avec le DHA (SanGiovanni *et al*, 2003). L'étude AREDS retrouve ces mêmes données. Les effets bénéfiques sont d'autant plus marqués que la consommation en oméga-6 (retrouvés dans les huiles végétales) est réduite.

L'étude NAT1 (Nutritional AMD Treatment 1) corrobore ces informations, elle met en effet en évidence une stabilisation des lésions de DMLA chez des patients supplémentés en DHA à raison de 480 mg par jour (Souied *et al*, 2003). Le DHA n'entraînerait pas d'effets secondaires aux doses modérées utilisées dans ces essais.

Même si certains auteurs (Orada *et al*, 2000) ont avancé l'idée que des taux élevés isolés de DHA au niveau de la rétine augmenteraient le nombre de cibles potentielles des radicaux libres (par augmentation de la concentration locale en acides gras polyinsaturés) ; de possibles mécanismes d'adaptation (Anderson *et al*, 1999) constatés *in vitro*, semblent éviter un effet pro oxydant.

En somme, les données récoltées sur les propriétés préventives de ces compléments alimentaires sur la DMLA sont complexes. Les différentes études menées le sont, pour la plupart, sur un ou plusieurs composants (vitamines, minéraux, antioxydants, acides gras) testés séparément. De plus, les doses utilisées ne sont pas toujours équivalentes avec celles proposées dans les suppléments disponibles sur le marché (cf. étude AREDS).

Les essais ou publications (Roussel, www.densmore.mc) portant sur l'efficacité des formules complètes de compléments alimentaires sont pratiqués sur de petits échantillons et parfois proposées par les laboratoires commercialisant ces produits, les conflits d'intérêts ne permettent donc pas une interprétation objective des résultats.

Néanmoins, nous retiendrons qu'une réelle amélioration est démontrée chez les sujets aux stades 3 et 4 de la maladie supplémentés par le « cocktail » AREDS. Les apports en

DHA semblent également avoir fait preuve de leurs effets bénéfiques sur les patients au stade précoce ou à risque de DMLA (Souied *et al*, 2003).

Des études plus approfondies, basées sur une formule complète, optimisée et standardisée en micronutriments, permettraient de préciser l'intérêt de ces compléments alimentaires.

Enfin, nous devons évidemment noter les pathologies oculaires dégénératives sont multifactorielles. Elles font intervenir des facteurs génétiques, des facteurs constitutionnels et des facteurs environnementaux (Desmettreet *al*, 2004). Les modifications nutritionnelles ne représentent qu'une partie des étiologies environnementales : le tabagisme et l'exposition chronique à la lumière bleue sont également des éléments sur lesquels une prévention peut s'exercer.

c) Innocuité

Les compléments alimentaires « ophtalmologiques » contiennent tous de la vitamine C, de la vitamine E, du zinc, des acides gras oméga-3 et des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine).

La lutéine et la zéaxanthine semblent des molécules sûres, elles n'ont pas entraîné d'effets indésirables pour les doses administrées lors des diverses expérimentations.

La vitamine E, nous l'avons évoqué précédemment, peut devenir pro oxydante à des doses élevées. Cette rupture d'équilibre entre stress oxydant et mécanismes de défense anti oxydants peut avoir des conséquences négatives pour l'organisme. Cette vitamine présente aussi des propriétés antiagrégantes et vasodilatatrices (Ferry, 2007), des hémorragies ont ainsi été imputées à des apports trop élevés (800 à 1200 mg/jour) en vitamine E (Fairfield & Fletcher, 2002).

Les acides gras oméga-3 participent également à l'augmentation du temps de saignement et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, ils sont d'ailleurs prescrits en

prévention secondaire du risque cardiovasculaire dans la spécialité remboursable OMACOR®. Ces propriétés ne se retrouvent cependant pas aux doses modérées appliquées dans les compléments alimentaires ophtalmologiques (Souied *et al*, 2003). Nous pouvons malgré tout, nous poser la question de la sécurité d'utilisation (synergie d'action) en association avec la vitamine E, et du risque encouru pour les sujets sous anticoagulants.

En résumé, les compléments alimentaires à visée oculaire utilisés selon les indications fournies par les notices des laboratoires, possèdent une réelle sûreté d'emploi. La prévention primaire pour les sujets à risque de DMLA consiste avant tout en un régime équilibré et enrichi en DHA. Mais ces compléments ont vraisemblablement leur place comme adjuvant chez les sujets atteints (Desmettre *et al*, 2004).

Les pharmaciens doivent insister auprès des patients afin qu'ils respectent les posologies indiquées. Il est en outre important de rappeler que ces produits restent dans le domaine de la prévention, et que d'autres mesures peuvent être mises en place (arrêt du tabac, conseils alimentaires).

4.6. Conseils généraux relatifs à l'utilisation des compléments alimentaires chez la personne âgée

4.6.1 Eviter le recours aux compléments alimentaires dans certains cas

Plusieurs études ont mis en évidence le caractère pro oxydant de certains suppléments antioxydants (vitamine E, caroténoïdes) lorsqu'ils sont utilisés de manière inadéquate. Le risque majoré de cancer du poumon a même été relié à une consommation importante en antioxydants chez des fumeurs. En effet, les mécanismes de défense antioxydants préservent les cellules des processus d'apoptose, ils sont donc susceptibles de préserver des cellules cancéreuses.

Il semble prudent de ne pas recommander les compléments alimentaires antioxydants chez les patients ayant des antécédents néoplasiques ou chez les sujets recevant un traitement anticancéreux.

De même, on peut s'interroger sur l'utilisation des compléments à base de glucosamine chez les patients diabétiques. Cette dernière n'est en effet rien d'autre qu'un dérivé aminé du glucose, et les posologies indiquent une prise quotidienne allant jusqu'à 6 g. Les probabilités de résistance à l'insuline étant réelles (Pham *et al*, 2007), et les bénéfices apportés négligeables, conseiller ces produits aux diabétiques semble représenter un risque important.

Enfin, des précautions paraissent également nécessaires dans le cas des patients sous anticoagulants ou anti agrégants. Les micronutriments tels que la vitamine E et les oméga-3 peuvent à doses élevées, potentialiser les effets de leurs traitements et augmenter le risque hémorragique.

4.6.2 Ne pas associer plusieurs compléments alimentaires

Nous avons étudié deux catégories de compléments alimentaires, mais les références disponibles sur le marché sont extrêmement nombreuses et les indications très variées. Il existe en effet des produits pour la fatigue, pour la peau, pour stimuler les défenses naturelles, pour diminuer l'appétit, pour stimuler les phanères, pour la mémoire, pour le stress, etc.

Dans cette multitude de produits, certains micronutriments reviennent fréquemment au sein des formules. Prenons comme exemple les compléments multivitaminés (BION®, AZINC®, etc), ils contiennent pour la plupart des vitamines et minéraux à 100% (voire plus) des AJR.

Les besoins en vitamine A, vitamine D, vitamines B, zinc, cuivre, manganèse, molybdène sont ainsi comblés par les deux gélules quotidiennes de AZINC OPTIMAL®(tableau XV).

Analyse moyenne		p 2 gélules	AJR* (%)
Vitamines :			
- Bétacarotène	mg	4,8	
- exprimé en vit A	µg	800	100
- B1	mg	1,4	127
- B2	mg	1,6	114
- B3	mg	18	113
- B5	mg	6	100
- B6	mg	2	143
- B8	µg	150	300
- B9	µg	200	100
- B12	µg	1	40
- C	mg	120	150
- D3	µg	5	100
- E	mg α-TE	10	83
Minéraux :			
- Calcium	mg	120	15
- Chrome	µg	25	63
- Cuivre	mg	1,5	150
- Fer	mg	8	57
- Manganèse	mg	3,5	175
- Molybdène	µg	80	160
- Sélénium	µg	50	91
- Zinc	mg	15	150

Tableau XV: composition quantitative de AZINC OPTIMAL® adultes

(D'après : www.eurekasante.fr)

L'alimentation « classique » est cependant supposée couvrir ces besoins, si le sujet consommateur de compléments alimentaires multivitaminés les cumule avec une ou plusieurs autres références, il existe un risque de toxicité. Prenons le zinc, 15 mg sont apportés par AZINC OPTIMAL®. Le même sujet souhaite également prendre un complément alimentaire pour les phanères et commence une cure de NUTRICAP ANTI-CHUTE®(tableau XVI).

Analyse nutritionnelle		p 2 gélules	% AJR*
Valeur énergétique	kcal	2	
	kJ	9	
Protéines	g	0,37	
Glucides	g	0,06	
Lipides	g	0,02	
Vitamine E	mg	10	83,3
Vitamine B2	mg	1,6	114,3
Vitamine PP	mg	18	112,5
Vitamine B6	mg	2	142,8
Vitamine B8	mg	0,15	300
Vitamine B5	mg	6	100
Fer	mg	12	85
Zinc	mg	15	150

Tableau XVI : composition quantitative de NUTRICAP ANTI-CHUTE®

(D'après : www.eurekasante.fr)

Nous remarquons que chacun de ces produits permet un apport en zinc de 15 mg/jour. En prenant concomitamment ces deux compléments, le sujet recevra une dose de zinc de 30 mg/jour uniquement sous forme de suppléments et ceci sans compter les sources alimentaires. Il y a peu de déficits en zinc dans la population saine vivant à domicile (Roussel & Ferry, 2002) et il nous avons appris auparavant que ce dernier au delà de 30 mg/jour peut avoir des effets négatifs sur le métabolisme des lipides et sur l'immunité.

Des constats similaires peuvent être soulignés sur le fer qui est contenu dans NUTRICAP® et d'autres compléments « phanères » tels que FORCAPIL®, mais également dans les cocktails multi vitaminiques. La prévalence des déficits en fer reste faible dans la population âgée (Roussel & Ferry, 2002) et une supplémentation inappropriée peut conduire à des surcharges en fer délétères (augmentation du risque de cancer, d'infarctus du myocarde).

Ce ne sont ici que des exemples, mais nous avons mis en évidence les risques possibles liés à l'utilisation de plusieurs compléments alimentaires. Sachant qu'une alimentation variée suffit, dans la plupart des cas, à satisfaire les besoins en micronutriments ; on ne conseillera pas chez le sujet âgé l'utilisation de compléments vitaminiques au long cours. S'ils sont jugés nécessaires, en cas de troubles nutritionnels avérés, par le médecin ou par le pharmacien, ils seront pris seuls et sous forme de cure de trois semaines maximum.

4.6.3 Informer son médecin traitant

Souvent considérés comme des produits bénins, les compléments alimentaires sont fréquemment utilisés sans précautions particulières. Nous avons pu constater que ces derniers ne sont pas totalement dénués de risques, et ce à plus forte raison chez la personne âgée. Les formules de ces produits sont relativement complètes et de nombreux micronutriments sont apportés de manière à atteindre les AJR pour les actifs physiologiques. Cependant, il faut garder à l'esprit que certaines références proposent des actifs non nutritionnels.

Dans ce contexte, il semble indispensable pour le patient d'informer son médecin quand il utilise un complément alimentaire. Cette information est en effet utile pour l'interprétation des dosages sanguins que le praticien pourrait effectuer et permet aussi d'ajuster les prescriptions éventuelles.

Prenons l'exemple d'un autre type de compléments alimentaires en vogue, les produits à base de levure de riz rouge, proposant une solution « naturelle » contre le cholestérol. La levure rouge est formée lors de la fermentation du riz en présence d'un champignon (*Monascus purpureus*), au cours de laquelle sont produites des monacolines (*The Medical Letter*, 2009). Ces dernières sont des inhibiteurs naturels de l'HMG-CoA réductase, tout comme les statines (médicaments hypocholestérolémiants). Les monacolines, moins concentrées dans les compléments alimentaires que les statines dans les médicaments, ont montré une certaine efficacité dans la réduction du LDL-cholestérol et des triglycérides (Heber *et al*, 1999). Elles ont cependant également entraîné les mêmes effets indésirables (mécanisme d'action similaire) que les statines, à savoir des troubles musculaires (Mueller, 2006). Un patient prenant de sa propre initiative le complément alimentaire ARTERIN®, à base de levure de riz rouge, verra donc ses paramètres lipidiques plasmatiques modifiés. Si ce même patient est traité par statines, le risque de survenue d'événements indésirables est majoré.

Certains médicaments contiennent des micronutriments (fer ou vitamine D par exemple), ils sont fréquemment administrés chez la personne âgée, en particulier en période hivernale et à hautes doses pour la vitamine D. Ces traitements ont pris dernièrement un caractère quasi systématique et les bilans sanguins préalables ne sont pas toujours réalisés. Il paraît cependant essentiel pour le généraliste de savoir si les apports quotidiens de son patient sont suffisants avant de prescrire ce genre de spécialités, des surcharges délétères peuvent ainsi être évitées.

4.6.4 Distinction entre médicament et complément alimentaire

Les aspects législatifs des médicaments et compléments alimentaires diffèrent de manière notoire. Tandis que les premiers sont clairement définis et réglementés par le Code de la Santé Publique, les autres dépendent du code de la Consommation. Pour les médicaments, le monopole pharmaceutique assure un circuit de distribution sûr et permet aux patients un accès aux conseils d'un professionnel de santé. La délivrance est toujours associée à un dialogue avec le patient.

Pour les compléments alimentaires, les choses ne sont pas aussi simples. Les circuits de distribution sont variés, n'importe qui peut se procurer ces produits sur Internet, dans des magasins diététiques où les conseils prodigués sont inexistantes. Les compositions qualitatives et quantitatives des produits ne sont pas standardisées, nous avons pu le constater avec les compléments oculaires : chaque laboratoire propose une formule différente pour des allégations similaires.

Néanmoins, les fabricants entretiennent une image ressemblante aux médicaments : les présentations en blister, pilulier, les gélules et comprimés créent parfois une confusion chez les consommateurs. Les personnes âgées, souvent polymédiquées, sont comme nous l'avons évoqué, influencées par les conseils leur entourage et par la publicité autour de ces produits. Plusieurs risques liés à la consommation de compléments alimentaires chez la personne âgée sont pourtant à signaler.

Tout d'abord, la banalisation de leur usage et la multiplicité des points de vente contribuent à cette image de produit inoffensif dans l'esprit des patients. Ils pensent ainsi pouvoir utiliser ces derniers comme bon leur semble, les risques associés à leur mésusage sont donc réels. Un paradoxe peut être relevé ici, les consommateurs sont généralement persuadés de l'innocuité des compléments alimentaires (facilité d'achat) alors que l'apparente similitude avec les médicaments les convainc de leur efficacité. Les patients n'ont donc pas transposé aux compléments alimentaires cette notion propre aux médicaments : « ce qui est actif est potentiellement dangereux ». Pourtant, les fortes

teneurs en micronutriments contenues dans certains d'entre eux pourraient causer des déséquilibres nutritionnels chez les patients âgés fragiles.

Ensuite, la confusion existant entre ces produits et les médicaments peut causer certaines difficultés. On sait que l'observance des traitements devient aléatoire lorsque le nombre de lignes augmente sur l'ordonnance. On peut craindre une préférence des patients pour le complément alimentaire, forcément mieux toléré (exemple de l'ARTERIN), au détriment des médicaments qui sont susceptibles de provoquer des effets indésirables. Il existe alors un risque important de diminuer l'efficacité du traitement prescrit, et par conséquent un risque d'altération de l'état de santé de sujet.

En somme, l'utilisation des compléments alimentaires n'est pas une pratique anodine. Les principales difficultés résident dans la bonne compréhension par les personnes âgées des réels bénéfices qu'ils peuvent attendre de ces produits. Leur efficacité est, en général modeste, et ne saurait remplacer la prise d'un médicament essentiel.

Le rôle du pharmacien d'officine prend ici tout son sens, il lui appartient de conseiller et d'expliquer au patient le caractère prioritaire de certains médicaments et l'aspect plus secondaire des compléments alimentaires. Il saura mettre en garde les personnes âgées contre le mauvais usage de ces produits, en leur rappelant de ne pas les associer, de respecter les doses et surtout de limiter les durées d'utilisation (cures).

La contribution d'une alimentation variée et équilibrée à la bonne santé des sujets âgés est incontestablement une notion majeure à leur transmettre.

CONCLUSION

Les personnes âgées sont des sujets fragiles, les modifications physiologiques liées à l'âge les rendent en effet plus sensibles aux effets indésirables médicamenteux. L'usage de médicaments sans avis d'un professionnel de santé peut avoir des conséquences cliniques fâcheuses, y compris lorsqu'il s'agit de spécialités courantes et largement utilisées comme le paracétamol, les AINS et les laxatifs.

De même, la consommation de compléments alimentaires n'est pas sans danger. Si les risques associés sont moindres, ces produits peuvent néanmoins être à l'origine de surdosages ou modifier l'observance thérapeutique des patients. Ces derniers peuvent en effet contenir des actifs physiologiques, modifiant le statut en micronutriments, et/ou des actifs non physiologiques supposés corriger certaines fonctions biologiques. Le statut des compléments alimentaires demeure flou aux yeux des consommateurs, en particulier pour les personnes âgées, et les règles d'utilisation sont méconnues. Il faut néanmoins retenir que les mélanges en vitamines, minéraux et oligo-éléments n'ont un intérêt réel que chez les sujets présentant des déficits. Ces bénéfices ont d'ailleurs été démontrés chez les sujets atteints de DMLA. Les compléments à but articulaire, quant à eux, contiennent des actifs non nutritionnels dont les effets fonctionnels s'avèrent très modestes.

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur majeur auprès des personnes âgées. Ces dernières seront de plus en plus nombreuses dans les décennies à venir, il est capital pour ce professionnel de santé de renforcer ses connaissances en matière de risque iatrogène et de favoriser sa prévention. Il doit également posséder des acquis solides en matière de nutrition, afin de conseiller convenablement ces patients fragiles au sujet des compléments alimentaires. Plusieurs études ont d'ailleurs mis en évidence les conséquences positives, sur la santé des personnes âgées, de simples mesures de prévention et d'accompagnement pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. AFIPA. Enquête libre accès 2011 : étude quantitative auprès du grand public. http://www.afipa.org/fichiers/20110310133041_enquete_upmc.pdf (avril 2011).
2. Albanes D, Heinonen OD, Huttunen JK *et al.* Effects of alpha-tocopherol and beta-carotenesupplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) cancer preventionstudy. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 62 (6) : 14275-14305.
3. Anderson RE, Maude MB, Alvarez RA, *et al.* A hypothesis to explain the reducedbloodlevels of docosahexaenoicacid in inheritedretinaldegenerationscaused by mutations in genesencodingretina-specificproteins.*Lipids*1999 ; 34 : S235-37.
4. André JC, Deprez P. Compléments alimentaires et aliments santé, pratique juridique.*Editions Tec et Doc*, Paris 1998.
5. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé.*Gérontologie et société* 2002 ; 103 : 93-106.
6. AREDS. A randomized, placebo-controlledclinical trial of high dose supplementationwithvitamins C and E, betacarotene and zinc for age-relatedmaculardegeneration and vision loss : AREDS report n°8. *Archophthalmol*2001 ; 119 (10) : 1417-36.
7. *AustAdv Drug Reaction Bull*(anonyme)2005 ; 24 : n°6.Skin reactionswith glucosamine
8. Auvray L, Sermet C. consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontologie et société* 2002 ; 103 : 13-27.
9. Baron SE, Harmati LB, Rivera VT. Radiological and clinicalfindings in acute and chronicexogenouslipoidpneumonia. *J Thorac Imaging* 2003 ; 18 : 217-224.
10. Barthe JF. Connaissance profane des symptômes et recours thérapeutique. *R Franc Sociol* 1990 ; 31 : 283-96.
11. Baumelou A, Coulomb A. Rapport au ministre de la santé : situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution. 2006.
12. Berr C, Balasard B, Arnaud J *et al.* Cognitive declineisassociatedwithsystemic oxydative : the EVA study. *JAGS* 2000 ; 48 (10) : 1285-91.
13. Bjelakovic G, Nikolova D, Glud L *et al.* Mortality in randomized trials of antioxidants suppléments for primary and secondaryprevention. *JAMA* 2007 ; 297 : 842-857.
14. Borel P, Drai J, Faure H *et al.* Données récentes sur l'absorption et le métabolisme des caroténoïdes. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (2) : 165-77.
15. Brandstätter H, Samer C, Ribi C, *et al.* réactions immédiates d'hypersensibilité aux AINS : allergie ou pseudo-allergie ? *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1345-1350.
16. Capet C, Bentot C, Druesne L *et al.* Les effets indésirables des antiinflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. *La revue de Gériatrie* 2001 ; tome 26 : n°5.
17. Capet C, Geoffroy CE, Iasci C *et al.* Effets secondaires des médicaments sur le tractus digestif des sujets âgés. *Pathologies du sujet âgé* 2000. 168-179.
18. Cardinault N, Gorraud JM, Tyssandier V *et al.* Short-termssupplementationwithlutein affects biomarkers of luteinstatussimilarly in young and elderly patients. *ExpGérontol* 2003 ; 38 (5) : 573-582.
19. CDU-HGE. *Affections iatrogènes*. Objectifs nationaux rédigés par les membres de la Collégiale Des Universitaires en Hépatogastro Entérologie, 2006.
20. Chauveau R, Médart L, Ghaye B. La pneumopathie lipidique exogène : un diagnostic simple ? *Rev Med Liège* 2005 ; 60 (10) : 799-804.

21. Chevalier P. Glucosamine et/ou chondroïtine pour la gonarthrose ? *Minerva* 2006 ; 5 (10).
22. Christen W, Liu S, Glynn R et al. A prospective study of dietary carotenoids, vitamins C and E and risk of cataract in women. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 (1) : 102-109.
23. Clarke R and the htlc group. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements : a metaanalysis of randomized trials. *Br Med J* 1998 ; 316 : 894-8.
24. Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998 ; 55(11) : 1449-55.
25. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis (GAIT Study). *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 795-808.
26. Clerc P, Le Breton J, Mousquès J et al. Les enjeux du traitement de patients atteints de polyopathologies. *Questions d'Economie de la Santé* Juillet-août 2010 ; n°156.
27. Code de la consommation, articles L 121-8 à L 121-15. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=4293C99ACD2DF46ACB0BC66D4C10F348.tpdjo13v_2?idSectionTA=LEGISCTA000018048117&cidTexte=LEGITEXT00006069565&dateTexte=20120304 (décembre 2011).
28. Code de la santé publique, articles L 5122-2 à L 5122-6. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=4293C99ACD2DF46ACB0BC66D4C10F348.tpdjo13v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006171367&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20120304 (décembre 2011)
29. CRAES-CRIPS Rhône-Alpes « Synthèse documentaire développée dans le cadre du programme : mieux se nourrir, mieux vivre quand on avance en âge », juin 2006. http://www.craes-crips.org/publications/2006/nutrition_personnes_agees.pdf (avril 2011).
30. Curtay JP. Nutrithérapie : bases scientifiques et pratique médicale, Collection NutriDoc, *Testez Éditions* 2008.
31. Delcourt C, Michel F, Colvez A et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular dégénération : the POLA Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001 ; 8 : (4) 237-249.
32. Demestre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophthalmol* 2004 ; 27, 3S38-3S56.
33. Durga J, Van Boxtel MP, Schouten EG et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT Trial : a randomized double blind controlled trial. *Lancet* 2007 ; 64 (1) : 86-92.
34. Enquête pour la mutualité française : « Les Français et l'automédication » à l'occasion du colloque : l'automédication recul ou progrès ? 2007 <http://www.mutualite.fr/L-actualite/Kiosque/Communiqués-de-presse/Les-Français-et-l-automédication-une-enquête-exclusive-réalisée-pour-la-Mutualité-Française-a-l-occasion-du-colloque-L-automédication-recul-ou-progrès> (février 2011).
35. Enquête ObEpi Roche 2006 ; 4^{ème} enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité en France. http://www.ac-lille.fr/informations/sante_nutrition/download/6_enquete_obepi_2006.pdf (décembre 2011).

36. Fairfield K, Fletcher R. Vitamins for chronic disease prevention in adults. *JAMA* 2002 ; Vol 287, n°23.
37. Ferry M. Prévention nutritionnelle ? *Gérontologie et société* 2008 ; 125.
38. Ferry M, Alix E, Borcker P *et al.* Nutrition de la personne âgée. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 2002.
39. Ferry M, Roussel AM. Micronutriments et déclin cognitif. *La Revue de Gériatrie* 2007 ; 32 : 4.
40. Fry RB, Ray MN, Coughlin DJ *et al.* Racial/ethnic disparities in patient-reported non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) risk awareness, patient-doctor NSAID risk communication, and NSAID risk behavior. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 1539-45.
41. Genevey L, Schutz C. Législation du complément alimentaire et étude des compositions de deux types de compléments alimentaires. Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, Grenoble, Janvier 2009.
42. Gerber M, Monnier L, Seignalet J, Faye B. Vices et vertus laitiers. Agropolis museum 2003.
www.museum.agropolis.fr/pages/savoirs/table_ronde_lait/index.htm (janvier 2012)
43. Girodon F, Galan P, Mouget AL *et al.* Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients : a randomized controlled trial. MIN.VIT.AOX geriatric network. *Arch Intern Med* 1999 ; 12 (159) : 748-754.
44. Griffin MR, Scheiman JM. Prospects of changing the burden of non-steroidal anti inflammatory drug toxicity. *Am J Med* 2001 ; 110 (1A) : 335-375.
45. Guérin S. L'invention des seniors. Hachette Pluriel, 2007.
46. HAS, Avis de la commission de transparence du 10/03/2010 sur l'Osaflexan.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/osaflexan_-_ct-7573.pdf (février 2012).
47. HAS, Avis de la commission de transparence du 26/11/2008 sur le Structum.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/structum_-_ct-5465.pdf (février 2012).
48. Hauchard D, Costalat-Fourneau AM, Picot MC. Représentation de la médication et déterminants de la consommation médicamenteuse chez la personne âgée. *Psychol Neur Psychiatr Vieil* 2006 ; 4 (3) : 201-213.
49. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Gonzales LF. Causes of therapeutic errors in older adults : evaluation of national poison center data. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57 : 653-658.
50. Hébel P. Comportements et consommations alimentaires en France (CCAF) en 2004. Editions Tec et Doc, 2007.
51. Heber D *et al.* Cholesterol lowering effects of a proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 231.
52. Hercberg S. L'étude SU.VI.MAX, un essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle, testant l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux sur la santé. *Ann Pharm Fr* 2006 ; 64 : 397-401.
53. Jaspard E, Les glucides. 2008
<http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/2GLUCIDES/1Glucides.htm> (mars 2012).
54. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure : clinical importance for older patients. *Drugs and aging* 1998 ; 12 : 17-27.

55. Johnson AG, N'Guyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti inflammatory affect blood pressure ? A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 289-300.
56. JOCE n°43 du 14/02/1997. Règlement 258/97/CEE du parlement européen et du conseil du 27/01/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. <http://eur-lex.europa.eu> (janvier 2012).
57. JOCE n°276 du 6/10/1990. Directive 90/496/CEE du conseil du 24/09/1990 relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires. <http://eur-lex.europa.eu> (janvier 2012).
58. JOCE n°404 du 30/12/2006. Règlement 1924/2006/CE du parlement européen et du conseil du 20/12/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. <http://eur-lex.europa.eu> (janvier 2012).
59. JOCE n°285 du 29/10/2008. Directive 2008/100/CE de la commission modifiant la directive 90/496/CEE du conseil relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires en ce qui concerne les AJR, les coefficients de conversion pour le calcul de la valeur énergétique et les définitions. <http://eur-lex.europa.eu> (janvier 2012).
60. JORF n°226 du 29/09/1993. Décret n°93-1130 du 27 septembre 1993 relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires. www.legifrance.gouv.fr (janvier 2012).
61. JORF n°87 du 12/04/1996. Décret n° 96-307 du 10 avril 1996 complétant le décret du 15/04/1912 pris pour l'application de la loi du 1^{er} août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services ou en ce qui concerne les denrées alimentaires. www.legifrance.gouv.fr (janvier 2012).
62. JORF n°260 du 08/11/1997. Arrêté du 02/10/1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. www.legifrance.gouv.fr (janvier 2012).
63. JORF n°72 du 25/03/2006. Décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires. www.legifrance.gouv.fr (janvier 2012).
64. JORF n°0114 du 17/05/2008. Arrêté du 25/02/2008 modifiant l'arrêté du 02/10/1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication de denrées destinées à l'alimentation humaine et abrogeant l'arrêté du 21 septembre 1983 modifié relatif à l'emploi de phosphatides d'ammonium dans les produits de cacao et de chocolat destinés à l'alimentation humaine (rectificatif). www.legifrance.gouv.fr(janvier 2012).
65. Kambia-Chopin B, Perronnin M. Les franchises ont-elles modifié les comportements d'achat de médicaments ? *Questions d'économie de la santé*, octobre 2010, n°158.
66. Katz J, Shah T. Persistent pain in the olderadult : whatshouldwe do knowin light of the 2009 American Geriatric Society practice guideline ? *Polskie arhiwumwewmetreznej* 2009 ; 119 (12).
67. Koh HH, Murray IJ, Nolan D et al. Plasma and macularresponses to luteinsupplements in subjectswith and withoutage-relatedmaculopathy : a pilot study. *Exp Eye Res* 2004 ; 79 (1) : 21-27.
68. Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999 ; 39 : 68-75.
69. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Rapport HAS 2006.
70. Legrand P, Bourre JM, Descamps B et al. ANC pour la population française. Editions Tec et Doc, Paris, 2001.
71. Luschinger JA, Tang MX, Miller J et al. Relation of higherfolateintake and lowerrisk of Alzheimer disease in the elderly. *ArchNeurol* 2007 ; 64 (1) : 86-92.

72. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE et al. Serumcarotenoids and tocopherol and incidence of age-relatedcataract. *InvestOphtalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 5227-5233.
73. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracétamol and warfarin in patients : a double blind placebo controlled, randomizedstudy.*Haematologica* 2006 ; 91 : 1621-1627.
74. Martin A. / coord. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Apports nutritionnels conseillés pour lapopulation française, 3e édition - Paris. Ed. Tec & Doc, 2001 : 605.
75. Mazières B. Le cartilage articulaire : du cartilage normal au cartilage arthrosique, Service de rhumatologie. <http://www.medicine.ups-tlse.fr/pcem2/aploco.html> (janvier 2012).
76. Merlo J et al. Association of outpatient utilisation of non steroidal anti inflammatorydrugs and hospitalizedheartfailure in the entireSwedish population. *Eur J Clin Pharmacol*2001 ; 57 : 71-75.
77. Michot-Casbas M. Automédication et libre accès aux médicaments 2008. [www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/ViewAllDocumentsByUNID/7E5694A1C961D489C125751A00496395/\\$File/Dossier.pdf](http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/ViewAllDocumentsByUNID/7E5694A1C961D489C125751A00496395/$File/Dossier.pdf) (juin 2011)
78. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protectingagainstage-relatedmaculardegeneration : a reviewbased on controversialevidence. *Nutrition Journal* 2003 ; 2 : 20.
79. Mueller PS. Symptomaticmyopathy due to redyeastrice. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 474.
80. O'Hayon Naïm R, Escher M. Antalgiques en automédication : quels sont les risques ? *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1338-1341.
81. Olivier P. Hospitalizationsbecause of adverse drugreactions in elderly patients admittedthrough the emergency department : a prospective survey. *Drugs and Aging* 2009 ; 26 : 475-482.
82. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Riskfactors for lung cancer and for intervention effects in CARET : the beta Carotene And Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 (21) : 1550-9.
83. Orada M, Furukawa H, Majima T et al. Fish oildiet affects on oxidativesenescence of redbloodcellslinked to degeneration of spleen cells in mice. *BiochimBiophys Acta* 2000 ; 1487 : 1-14.
84. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P et al. Dietaryintake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 803-809.
85. ORS (Observatoire Régional de la Santé) de Franche-Comté. L'automédication et l'observance thérapeutique chez les plus de 70 ans : analyse sociologique et repères bibliographiques 2003. http://www.ors-franchecomte.org/uploads/tx_dklikpublications/2003-ORSFC-Automedication.pdf (juin 2011).
86. Park S, Johnson MA, Fischer J. Vitamins and mineralsupplements : barriers and challenges for olderadults. *Journal of Nutrition for the Elderly* 2008 ; Vol 37 (3/4).
87. Perkins AJ et al. Association of antioxydants withmemory : a multiethnic elderly samplings the third national healthexamination Survey. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 37-44.
88. Perrot S. Particularités de la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses chez le sujet âgé. *PsycholNeurPsychiatr Vieil* 2006 ; 4 (3) : 163-170.

89. Pham T, Cornea A, Blick KE et al. Oral glucosamin in doses rised to treatosteoarthritisworsensinsulinresistance. *Am J Med Sci* 2007 ; 333-339.
90. PNSL (Pôle National Santé Longévité). Le marché européen des compléments alimentaires. *Etudes du PNSL*, 2008. http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/Le_marche_europeen_et_francais_des_complements_alimentaires_Eurasant-2008.pdf (décembre 2011).
91. Poirée S, Monnier-Chollet L, Arrivé L. QUID ? *J Radiol* 2002 ; 83 : 1859-61.
92. Queneau P. L'automédication : source d'accidents ? Réflexions et recommandations pour des mesures préventives. *Médecine* mai 2008 ; 203-206.
93. Rao S, Go J. Update on the management of constipation in the elderly : new treatment options. *Clinical interventions in Aging*, June 2010.
94. Raynaud-Simon A, Lesourd B. Dénutrition du sujet âgé : conséquences cliniques. *Presse Med* 2000 ; 29 : 2183-90.
95. Richer S, Stiles W, Statkute I et al. Double-maskedplacebo-controlledrandomized trial of lutein and antioxydant supplementation in the intervention of atrophicage-relatedmaculardegeneration : the Veterans LAST study. *Optometry* 2004 ; 75 (4) : 216-230.
96. Rosenthal J, Kim J, Monastario F et al. Dose-rangingsstudy of luteinsupplementation in personsages 60 years or older. *InvestOphtalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 5227-5233.
97. Roussel AM, Ferry M. Stress oxydant et vieillissement. *Nutr Clin et Metab* 16 (2002) ; 285-291.
98. Roussel AM. Prévention nutritionnelle et DMLA. 2011
www.densmore.mc/images/revues/dd2d7804f013b0c540cdcd190052d08b.pdf
(janvier 2012)
99. SanGiovanni JP, Chandra SR, Chew EW et al. Dietaryomega 3 long chainpolyinsaturatedfattyacids and risk of age-relatedmaculardegeneration. *ARVO Meetings Abstracts* 2003 ; 44 : 2112.
100. Satia J, Littman A, Slatore C et al. Long-term use of beta carotene, retinol, lycopene and luteinsupplements and lung cancer risk : resultsfrom the Vitamins and Lifestyle study. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 815-828.
101. SCDA 2009.
www.complementalimentaire.org/public/spec/upload/chiffres%20cles%20sdca%20008.194.pdf (novembre 2011)
102. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et population à risque. *Rev Med Suiss* 2007 : 169.
103. Siguret V, Gouin I, Pantas E. Traitements anticoagulants chez le sujet âgé : des spécificités à ne pas méconnaître. *Hématologie* 2009 ; 15 (3) : 223-34.
104. Silbert J. Dietary glucosamine under question. *Glycobiology* 2009 ; 15 (6) : 564-567.
105. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat fishintake and age-relatedmaculopathy. *ArchOphtalmol* 2001 ; 119 : 1191-9.
106. Smith W, Mitchell P, Webb K et al. Dietary antioxydants and age-relatedmaculopathy : the Blue Mountain Eye Study. *Ophtalmology*1999 ; 106 : 761-7.
107. Snodderly DM. Evidence for protection againstage-relatedmaculardegeneration by carotenoids and antioxydants vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 62 : 14485-14615.
108. Soueid EH, Beulian P, Chanu B et al. NTA1 : a feasabilitystudy of oral DHA supplementation as a nutritional AMD treatment. *ARVO Meetings Abstracts* 2003 ; 44 : 4994.

109. *The Medical Letter*(anonyme), 2009 ; 20 : 31.
110. Thomson NM. Drugs and the kidney in the elderly. *Med J Australia* 1995 ; 162 : 543-7.
111. Vidal Recos : Recommandations et pratique. VIDAL 3^{ème} édition 2009.
112. Vinks TH, Egberts TC, de Lange TM et al. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly : the SMOG controlled trial. *Drugs and Aging* 2009 ; 26 (2) : 123-33.
113. Wandel S, Jüni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee : network metaanalysis. *BMJ* 2010; 341: 4675.
114. Watkins PB, Seef LB. Drug-induced liver injury : summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006 ; 43 : 618-31.
115. Wilcox CM, Cryer B, Triodafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over the counter pain relievers : focus on non-steroidal anti inflammatory drugs. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 2218-24.
116. Woodcock J. A difficult balance : pain management, drug safety, and the FDA. *N Engl J Med* 2009 ; 57 : 653-8.
117. www.eurekasante.fr

Nom - Prénom: BOUJU – Emilie

Titre de la thèse : Le pharmacien d'officine face à l'automédication de la personne âgée : principaux médicaments et compléments alimentaires impliqués.

Résumé : La proportion des sujets âgés de plus de 60 ans ne cesse d'augmenter en France. Les modifications physiologiques et les pathologies multiples s'installant au cours du vieillissement, rendent les patients âgés plus sensibles aux évènements iatrogènes. Ces derniers recourent, à l'instar des sujets plus jeunes, mais dans une moindre mesure, à l'automédication. Au sens large, ce terme définit toute situation dans laquelle le patient se soigne lui-même, telles que l'usage de médicaments sans avis médical ou la consommation de compléments alimentaires en vue d'améliorer les fonctions biologiques. De telles pratiques sont potentiellement délétères, en particulier chez les sujets âgés fragilisés. Le pharmacien d'officine doit savoir repérer et prévenir les comportements d'automédication à risque. Son rôle de conseil d'accompagnement est capital auprès des patients âgés, il existe en effet une part non négligeable de iatrogénie évitable par des mesures de prévention simples.

MOTS CLÉS : PERSONNES ÂGÉES – AUTOMÉDICATION – COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES – IATROGÉNIE – PHARMACIEN- CONSEIL

JURY

PRÉSIDENT : Mme Sylvie PLESSARD, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Christophe OLIVIER, Maître de conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Melle Perrine ROLET, Pharmacien
5 Rue Bergère 44000 NANTES
