



**HAL**  
open science

# États d'agitation aigus de la personne âgée et iatrogénie médicamenteuse : place du pharmacien

Cécile Williot

► **To cite this version:**

Cécile Williot. États d'agitation aigus de la personne âgée et iatrogénie médicamenteuse : place du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593267

**HAL Id: dumas-00593267**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593267>**

Submitted on 13 May 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2010

N°

|   |
|---|
| <p><b>ETATS D'AGITATION AIGUS DE LA PERSONNE AGEE</b><br/><b>ET IATROGENIE MEDICAMENTEUSE :</b><br/><b>PLACE DU PHARMACIEN.</b></p> |
|---|

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

CECILE WILLIOT

Née le 6 décembre 1985

A Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 1<sup>er</sup> décembre 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres : Monsieur le Docteur Maxime DETAVERNIER (*directeur de thèse*)

Madame le Docteur Rola GRAND

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2010-2011**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)**

|                     |            |  |
|---------------------|------------|--|
| <b>BAKRI</b>        | Aziz       | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| <b>BOUMENDJEL</b>   | Ahcène     | Chimie Organique (D.P.M.)  |
| <b>BURMEISTER</b>   | Wilhelm    | Physique (U.V.H.C.I)   |
| <b>CALOP</b>        | Jean       | Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)  |
| <b>DANEL</b>        | Vincent    | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)  |
| <b>DECOUT</b>       | Jean-Luc   | Chimie Inorganique (D.P.M.)  |
| <b>DROUET</b>       | Christian  | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)   |
| <b>DROUET</b>       | Emmanuel   | Microbiologie (U.V.H.C.I)  |
| <b>FAURE</b>        | Patrice    | Biochimie (HP2 / PU-PH)  |
| <b>GODIN-RIBUOT</b> | Diane      | Physiologie – Pharmacologie (HP2)  |
| <b>GRILLOT</b>      | Renée      | Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)                                 |
| <b>LENORMAND</b>    | Jean Luc   | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)                                  |
| <b>PEYRIN</b>       | Eric       | Chimie Analytique (D.P.M.)   |
| <b>SEVE</b>         | Michel     | Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)  |
| <b>RIBUOT</b>       | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2)  |
| <b>ROUSSEL</b>      | Anne-Marie | Biochimie Nutrition (L.B.F.A)  |
| <b>WOUESSIDJEW</b>  | Denis      | Pharmacotechnie (D.P.M.)   |

Misc à jour le 27/09/2009



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)**

|                  |          |  |
|------------------|----------|--|
| <b>BELLET</b>    | Béatrice | Pharmacie Clinique                           |
| <b>RIEU</b>      | Isabelle | Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)       |
| <b>TROUILLER</b> | Patrice  | Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU) |

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)**

|                 |               |                 |
|-----------------|---------------|-----------------|
| <b>GAUCHARD</b> | Pierre Alexis | Chimie (D.P.M.) |
|-----------------|---------------|-----------------|

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 27/09/2009



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

**Année 2010-2011**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)**

|                    |            |   |
|--------------------|------------|---|
| ALDEBERT           | Delphine   | Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)               |
| ALLENET            | Benoît     | Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)    |
| BATANDIER          | Cécile     | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)                |
| BRETON             | Jean       | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)  |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne       | Physiologie Pharmacologie (HP2)                   |
| BUDAYOVA SPANO     | Monika     | Biophysique (I.B.S)                               |
| CAVAILLES          | Pierre     | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)        |
| CHOISNARD          | Luc        | Pharmacotechnie (D.P.M)                           |
| DELETRAZ-DELPORTE  | Martine    | Droit Pharmaceutique                              |
| DEMEILLIERS        | Christine  | Biochimie (L.B.F.A.)                              |
| DURMORT-MEUNIER    | Claire     | Biotechnologies (I.B.S.)                          |
| GEZE               | Annabelle  | Pharmacotechnie (D.P.M.)                          |
| GERMI              | Raphaële   | Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)               |
| GILLY              | Catherine  | Chimie Thérapeutique (D.P.M.)                     |
| GROSSET            | Catherine  | Chimie Analytique (D.P.M.)                        |
| GUIEU              | Valérie    | Chimie Analytique (D.P.M)                         |
| HININGER-FAVIER    | Isabelle   | Biochimie (L.B.F.A)                               |
| JOYEUX-FAURE       | Marie      | Physiologie -Pharmacologie (HP2)                  |
| KHALEF             | Nawel      | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)                   |
| KRIVOBOK           | Serge      | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)          |
| MOUHAMADOU         | Bello      | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)         |
| MORAND             | Jean-Marc  | Chimie Thérapeutique (D.P.M.)                     |
| MELO DE LIMA       | Christelle | Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)            |
| NICOLLE            | Edwige     | Chimie Thérapeutique (D.P.M.)                     |
| PERES              | Basile     | Pharmacognosie (D.P.M)                            |
| PEUCHMAUR          | Marine     | Chimie Organique (D.P.M)                          |
| PINEL              | Claudine   | Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH) |
| RACHIDI            | Walid      | Biochimie (L.C.I.B)                               |
| RAVEL              | Anne       | Chimie Analytique (D.P.M.)                        |
| RAVELET            | Corinne    | Chimie Analytique (D.P.M.)                        |
| SOUARD             | Florence   | Pharmacognosie (D.P.M)                            |
| TARBOURIECH        | Nicolas    | Biophysique (U.V.H.C.I.)                          |
| VANHAVERBEKE       | Cécile     | Chimie organique (D.P.M.)                         |
| VILLET             | Annick     | Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)   |



**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)**

|                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| BUSSER Benoit  | Biochimie (IAB, AHU- Biochimie) |
| MONNERET Denis | Biochimie (HP2, AHU- Biochimie) |

**ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)**

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| COLLE Pierre Emmanuel | Maître de Conférence |
| FITE Andrée           | Professeur Certifié  |
| GOUBIER Laurence      | Professeur Certifié  |

**ATER (N = 4,5)**

|                   |        |   |
|-------------------|--------|---|
| DEFENDI Frederica | ATER   | Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)           |
| GRATIA Séverine   | ½ ATER | Biochimie Biotechnologie (LBFA)             |
| REGENT Myriam     | ½ ATER | Biochimie Biotechnologie (IAB)              |
| ROSSI Caroline    | ATER   | Anglais Master ISM (JR)                     |
| RUFFIN Emilie     | ATER   | Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve) |
| SAPIN Emilie      | ATER   | Physiologie Pharmacologie (HP2)             |

**MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)**

|                    |                            |                            |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| BOUCHET Audrey     | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Biotechnologie (GIN, ESRF) |
| DUCAROUGE Benjamin | (01-10-2008 au 30-09-2011) | Laboratoire HP2 (JR)       |
| FAVIER Mathieu     | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Laboratoire HP2 (JR)       |
| GRAS Emmanuelle    | (01-10-2010 au 30-09-2013) | Laboratoire HP2 (JR)       |
| HAUDECOEUR Romain  | (01-10-2008 au 30-09-2011) | Chimie Thérapeutique (DPM) |
| LESART Anne-Cécile | (01-10-2009 au 30-09-2013) | Informatique C2i           |
| POULAIN Laureline  | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Laboratoire HP2 (JR)       |

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**JR** : Jean Roget

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

# **Remerciements**

A Monsieur Jean CALOP,

*Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,*

*Qu'il reçoive ici l'expression de toute ma gratitude.*

A Monsieur Maxime DETAVERNIER,

*Pour avoir accepté la direction de cette thèse,*

*Et d'y avoir consacré du temps.*

*Qu'il reçoive ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A Madame Rola GRAND,

*Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury,*

*Qu'elle trouve ici mes remerciements les plus sincères.*

A mes parents,

*Pour m'avoir toujours soutenue, moralement, mais aussi financièrement.*

A ma mère,

*Pour son aide et pour ses nombreuses relectures,*

*Elle connaît le sujet aussi bien que moi !*

A Mathieu,

*Pour son soutien et sa patience.*

A Elise, Anne-Laure, Mathilde, Elodie et Solène,

*Pour m'avoir suffisamment stressée, cela m'a très certainement poussée à avancer.*

*Et aussi pour leur soutien.*

A ma sœur, Hélène.

A mes grands-parents.

Et à tous mes amis.

# **Table des matières**

|  |           |
|--|-----------|
| Remerciements .....  | 5         |
| Liste des tableaux .....                                     | 9         |
| Liste des figures.....                                       | 10        |
| Abréviations .....   | 11        |
| <b>Introduction .....</b>                                    | <b>12</b> |
| <b>1. L'agitation aiguë .....</b>                            | <b>14</b> |
| 1.1 Définition .....   | 14        |
| 1.2 Les étiologies .....                                     | 16        |
| 1.2.1 <i>Les causes organiques</i> .....                     | 17        |
| 1.2.2 <i>Les causes toxiques</i> .....                       | 18        |
| 1.2.3 <i>Les causes psychiatriques</i> .....                 | 19        |
| 1.3 L'évaluation médicale.....                               | 20        |
| 1.4 La prise en charge .....                                 | 23        |
| 1.4.1 <i>La prise en charge non pharmacologique</i> .....    | 23        |
| 1.4.2 <i>La prise en charge pharmacologique</i> .....        | 26        |
| 1.5 L'agitation chez la personne âgée.....                   | 35        |
| 1.5.1 <i>Les étiologies</i> .....                            | 36        |
| 1.5.2 <i>L'évaluation médicale</i> .....                     | 37        |
| 1.5.3 <i>La prise en charge</i> .....                        | 38        |
| <b>2. L'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.....</b> | <b>40</b> |
| 2.1 Définition de l'iatrogénie médicamenteuse .....          | 40        |
| 2.2 Epidémiologie .....                                      | 42        |
| 2.3 Concernant les personnes âgées.....                      | 44        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.4       | Médicaments et agitation .....   | 47        |
| 2.4.1     | <i>Les états d'agitation iatrogènes</i> .....  | 48        |
| 2.4.2     | <i>L'iatrogénie médicamenteuse des traitements de l'agitation</i> .....                                | 51        |
| <b>3.</b> | <b>La place du pharmacien .....</b>  | <b>57</b> |
| 3.1       | Les activités de pharmacie clinique .....  | 57        |
| 3.1.1     | <i>Etablissement de l'historique médicamenteux</i> .....   | 58        |
| 3.1.2     | <i>La validation pharmaceutique : analyse des prescriptions et interventions pharmaceutiques</i> ..... | 60        |
| 3.1.3     | <i>La présence du pharmacien clinicien dans les services</i> .....                                     | 61        |
| 3.1.4     | <i>La pharmacie clinique à l'officine</i> .....  | 62        |
| 3.2       | Le développement d'outils d'aide à la décision.....  | 63        |
| 3.2.1     | <i>Les listes de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé</i> .....                  | 63        |
| 3.2.2     | <i>Les outils informatiques d'aide à la décision : l'informatisation des listes</i> .....              | 68        |
| 3.3       | La formation des personnels de santé .....   | 69        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion.....</b>   | <b>72</b> |
|           | <b>Conclusion.....</b>   | <b>86</b> |
|           | Bibliographie .....  | 88        |
|           | Annexes .....  | 94        |

## **Liste des tableaux**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tableau 1 :</b> Les principaux médicaments pouvant entraîner une confusion par leurs propriétés anticholinergiques .....  | <b>19</b> |
| <b>Tableau 2 :</b> Les autres classes médicamenteuses ou médicaments pouvant entraîner une confusion aiguë .....   | <b>19</b> |
| <b>Tableau 3 :</b> Tableau comparatif entre les antipsychotiques typiques et atypiques et les benzodiazépines à courte et longue demi-vie .....                                | <b>30</b> |
| <b>Tableau 4 :</b> Les principales recommandations françaises et internationales sur la prise en charge pharmacologique des états d'agitation en fonction de l'étiologie ..... | <b>34</b> |
| <b>Tableau 5 :</b> Les principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments .....                                       | <b>45</b> |
| <b>Tableau 6 :</b> Les différentes listes de prescriptions inappropriées chez le sujet âgé concernant les traitements de l'agitation .....                                     | <b>66</b> |

## **Liste des figures**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figure 1</b> : Motif de base de Janssen : structures chimiques des antipsychotiques .....   | <b>29</b> |
| <b>Figure 2</b> : Structures chimiques des benzodiazépines .....   | <b>31</b> |
| <b>Figure 3</b> : Diagramme des causes d'événements indésirables médicamenteux (EIM) .....   | <b>41</b> |
| <b>Figure 4</b> : Relation entre les événements indésirables médicamenteux (EIM), les erreurs médicamenteuses (EM) et les effets indésirables (EI) ..... | <b>42</b> |
| <b>Figure 5</b> : Algorithme montrant les différents liens existant entre l'agitation et l'iatrogénie médicamenteuse .....                               | <b>48</b> |
| <b>Figure 6</b> : Principaux médicaments à l'origine d'états d'agitation .....   | <b>50</b> |
| <b>Figure 7</b> : Evénements indésirables médicamenteux des antipsychotiques les plus à risque chez la personne âgée .....                               | <b>54</b> |
| <b>Figure 8</b> : Evénements indésirables médicamenteux des benzodiazépines les plus à risque chez la personne âgée .....                                | <b>56</b> |

## **Abréviations**

ACOVE : Assessing Care Of Vulnerable Elders.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

AP : Antipsychotique.

APA : American Psychiatric Association.

ASAM : American Society of Addiction Medicine.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

BZD : Benzodiazépine.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CI : Contre-indication.

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies (et des problèmes de santé connexes), 10<sup>ème</sup> révision.

CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory.

CPK : Créatine Phospho-Kinase.

CRP : C-Reactive Protein (Protéine C réactive).

DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux.

ECG : Electrocardiogramme.

EI : Effet Indésirable.

EIM : Evénement Indésirable Médicamenteux.

EM : Erreur Médicamenteuse.

FDA : Food and Drug Administration.

HAS : Haute Autorité de Santé.

IM : Interaction Médicamenteuse.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence.

NPI : Inventaire neuropsychiatrique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OR : Odds Ratio.

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence.

SNC : Système Nerveux Central.

START : Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment.

STOPP : Screening Tool of Older Persons' Prescriptions.

## **Introduction**

En France, comme dans l'ensemble des pays développés, l'évolution démographique est caractérisée par un vieillissement de la population. Les deux causes principales sont le nombre important de personnes vieillissantes issues du baby-boom et l'augmentation de l'espérance de vie, notamment grâce aux progrès de la médecine et de la thérapeutique. Aujourd'hui, les personnes de plus de 65 ans constituent 16,6 % de la population française et l'INSEE avance l'hypothèse qu'elles dépasseraient les 25 % en 2040. Les pathologies liées à l'âge (pathologies neurodégénératives – maladie de Parkinson, démences dont la maladie d'Alzheimer ; maladies cardio-vasculaires ; syndromes dépressifs ; etc.) ont alors une incidence en progression. Par conséquent, la prise en charge des personnes âgées représente un enjeu majeur de santé publique, comme peut l'illustrer la mise en place par le gouvernement des « Plans Alzheimer » initiés en 2001 et renouvelés pour la période 2008-2012.

L'agitation aiguë est un symptôme apparaissant lors de nombreuses affections, aussi bien psychiatriques que somatiques. Elle se rencontre alors fréquemment chez le sujet âgé polypathologique. C'est une urgence médicale car, en plus du danger causé par le comportement irrationnel, elle peut signifier la présence sous-jacente d'une pathologie sévère (hypoglycémie, accidents vasculaires cérébraux, etc.). Un traitement symptomatique, bien que non conseillé, est souvent inévitable pour protéger le patient de lui-même et pour permettre à l'équipe médicale de le prendre en charge et de poser un diagnostic. L'agitation peut être à la fois une cause et une conséquence de l'iatrogénie médicamenteuse.

L'iatrogénie médicamenteuse constitue un risque important pour les patients âgés. Avec le vieillissement, la consommation de médicaments augmente de façon parallèle au nombre de pathologies affectant ces patients. De plus, les modifications physiologiques rencontrées chez

les personnes âgées, ainsi que l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses, favorisent la survenue d'effets indésirables médicamenteux, d'une manière plus fréquente et plus grave.

L'objectif de mon travail est de faire le point sur les états d'agitation et leurs liens avec l'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée. Nous développerons ceci dans trois parties successives.

Dans une première partie, nous ferons le point sur l'état actuel des connaissances concernant les états d'agitation aiguë. Après avoir bien défini ce trouble du comportement, nous présenterons la prise en charge recommandée à l'heure actuelle. Nous verrons que rien n'est établi dans ce domaine.

Dans une deuxième partie, nous introduirons la notion d'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, puis nous développerons les liens avec les états d'agitation. D'une part, un état d'agitation aigu peut être provoqué par la prise d'un médicament. D'autre part, l'iatrogénie médicamenteuse représente aussi un réel problème lors de la prise en charge pharmacologique de l'agitation.

Dans une troisième partie, nous réfléchirons au rôle du pharmacien dans cette problématique. Nous nous demanderons par quels moyens il peut améliorer la prise en charge des états d'agitation et diminuer les risques d'iatrogénie médicamenteuse.

Nous terminerons par une discussion générale sur les difficultés d'une prise en charge « basée sur les preuves », et nous évoquerons les perspectives d'amélioration possibles.

# **1. L'agitation aiguë**

## **1.1 Définition**

L'agitation se définit comme une perturbation du comportement moteur, psychique et relationnel. Elle suscite une réaction d'intolérance de l'entourage et du milieu entraînant un impact psychologique considérable, notamment sur les soignants. (1) Outre son impact sur les autres, l'agitation est incommode pour le patient et peut même être potentiellement dangereuse. Le danger peut venir des causes entraînant l'agitation ou de l'agitation elle-même. C'est une urgence médicale. (2)

Selon le DSM-IV, l'agitation (psychomotrice) est une « activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure. L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, l'impossibilité de tenir en place, des frottements des mains, le fait de tirer ses vêtements, l'incapacité de rester assis ». (3)

En plus de la composante motrice, l'état d'agitation comporte un aspect psychique, avec excitation, logorrhée, désinhibition verbale et insultes ; et un aspect relationnel, avec une possible agressivité vis-à-vis d'objets ou de personnes. L'un des trois aspects peut prédominer. (1)

L'agressivité ne fait pas partie des caractéristiques de base de l'agitation. Cependant, l'agitation en constitue un risque majeur pour les professionnels. Celle-ci peut donc s'accompagner d'une violence verbale et comportementale avec auto- ou hétéro-agressivité.

Cette dimension de dangerosité doit donc être prise en compte sans pour autant être confondue avec l'agitation. (4,5)

Le terme d' « agitation aiguë » n'est pas spécifique d'un diagnostic. C'est une composante commune à de nombreux troubles psychiatriques et médicaux. L'apparition d'une agitation doit être vue plutôt comme un symptôme de sévérité. Cette absence de spécificité explique qu'il y ait peu d'études de classification, d'épidémiologie, de physiopathologie et d'interventions thérapeutiques. (5,6)

Sur le plan épidémiologique, quelques données sont toutefois disponibles :

- La prévalence des états d'agitation est d'environ 1 % des passages aux urgences selon 2 études françaises. (4,7)
- Il s'agit d'une manifestation associée à une pathologie clairement identifiable chez l'adulte et la personne âgée dans 85 % des cas. (1)
- On note une plus grande fréquence d'agitation chez les patients âgés, chez les hommes de 30 à 34 ans et chez les femmes entre 45 et 49 ans. (8)
- L'hôpital est un lieu générateur d'états d'agitation. Mais, en son sein, la prévalence varie aussi selon les sites envisagés : 15 à 40 % en milieu chirurgical, 20 à 40 % en soins intensifs, 20 à 30 % en milieu neurologique ou psychiatrique, 15 à 20 % en médecine générale. (9)

La physiopathologie de l'agitation est associée à une large variété d'étiologies. Ainsi, les bases neurochimiques de l'agitation, en plus d'être déjà complexes, pourraient varier en fonction de l'étiologie. Pour simplifier, l'agitation apparaîtrait lors d'un déséquilibre entre les différents neurotransmetteurs, et notamment entre la dopamine et l'acétylcholine. Ainsi, un excès en dopamine et/ou une insuffisance en acétylcholine seraient activement responsables de cet état. Mais en dessous, il existe un déséquilibre aigu et complexe des autres neurotransmetteurs. En effet, les systèmes dopaminergiques et cholinergiques modulent et interagissent, via le cortex,

le striatum et le thalamus, avec les systèmes glutaminergiques, gabaergiques et sérotoninergiques. (2,10,11)

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'agitation n'est qu'un symptôme non spécifique pouvant apparaître dans de nombreuses pathologies. Nous allons alors détailler les différentes et nombreuses étiologies.

## ***1.2 Les étiologies***

On peut classer les étiologies en trois grandes classes : les causes organiques, les causes toxiques et les causes psychiatriques.

Indépendamment du sexe et de l'âge, les pathologies psychiatriques représentent 62 % des étiologies, les pathologies organiques 25 % et les causes toxiques 25 %. Certaines peuvent être intriquées. (1)

Si on regarde les étiologies par rapport au sexe, la cause de l'état d'agitation des femmes est plus souvent d'origine psychiatrique ou médicamenteuse que liée à une ivresse pathologique, en comparaison avec les hommes. (7)

L'analyse des étiologies par tranche d'âge révèle la prépondérance de l'intoxication éthylique et des causes toxiques chez les 13-19 ans. Entre 20 et 54 ans, ce sont les causes psychiatriques. Au-delà de 55 ans, les causes sont souvent multifactorielles et l'émergence de pathologies organiques intriquées rend plus complexe l'élaboration du diagnostic étiologique. (1,12)

### 1.2.1 Les causes organiques

Un vaste nombre de maladies somatiques peut conduire à ce qu'on appelle un **syndrome confusionnel aigu** (« delirium », terme anglo-saxon). C'est un état cérébral caractérisé par une perturbation aiguë et réversible de l'état de vigilance, à début brutal et d'évolution parfois fluctuante, associant altération globale des fonctions cognitives, diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention et perturbation du rythme nyctéméral. Cet état survient dans le cadre d'un trouble physiologique causé par un problème médical. Le syndrome confusionnel aigu peut, dans certains cas, entraîner une agitation. (3,10,13)

Les causes organiques fréquentes : (1,3,14)

- Les maladies concernant le système nerveux central : les tumeurs intracrâniennes, les infections (méningite, méningo-encéphalite, encéphalite), les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens (hématome sous-dural et extradural, lésions focales)...
- Les troubles métaboliques : les déséquilibres hydro-électrolytiques (syndrome septique, état de choc, déshydratation, etc.), les maladies hépatiques ou rénales, l'hypoxie, l'hypercapnie...
- Les troubles endocriniens : l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, les dysthyroïdies...
- L'épilepsie, convulsions et états post-comitiales, et les suites d'ictus,
- La douleur sévère peut aussi conduire à un état d'agitation : rétention urinaire, fécalome, thrombose veineuse profonde...
- Autres : la démence, l'hyperthermie, les suites opératoires, l'hypertension artérielle maligne...

Une cause organique à l'agitation doit toujours être recherchée quelque soit l'âge, par un examen clinique minutieux et complet, dès que cela est possible. (1)

### 1.2.2 Les causes toxiques

La première cause toxique de l'agitation est l'alcool, que ce soit par intoxication aiguë ou par syndrome de sevrage. Ces patients sont dans la grande majorité des cas des hommes. Le patient est en proie à une agitation importante avec auto- ou hétéro-agressivité. Des manifestations hallucinatoires ou délirantes peuvent être au premier plan (delirium tremens).

(1)

Les stupéfiants sont souvent en cause, de façon isolée, associés entre eux ou à des médicaments, ou encore reliés à une pathologie mentale. Leur sevrage comporte très souvent un état d'agitation. Ce sont des substances sympathomimétiques ou hallucinogènes : amphétamines, ecstasy, cannabis, opiacés, cocaïne... (1)

Les médicaments peuvent être impliqués lors d'intoxications volontaires, d'effets indésirables, d'effets paradoxaux ou encore de réactions de sevrage. (1) De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une confusion avec agitation, mais le plus souvent, ce sont les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques qui sont concernés (tableaux 1 et 2). Ils sont à rechercher systématiquement. (15)

Enfin, des substances toxiques peuvent aussi provoquer un syndrome confusionnel. Ce sont les anticholinestérases, les insecticides organophosphorés, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, l'ingestion d'éthylène glycol et les substances volatiles telles que l'essence ou la peinture. (3,14)

**Tableau 1.** Principaux médicaments pouvant entraîner une confusion par leurs propriétés anticholinergiques (liste non exhaustive)<sup>2</sup>

|                           | Classe thérapeutique                         | DCI (exemples)  | Spécialités   |
|---------------------------|--|---|---|
| <b>Neurologie</b>         | Antiparkinsoniens anticholinergiques         | trihexyphénydyle<br>tropatépine<br>bipéridène               | Artane <sup>®</sup><br>Lepticur <sup>®</sup><br>Akineton <sup>®</sup>                           |
| <b>Psychiatrie</b>        | Antidépresseurs imipraminiques               |   |   |
|                           | Neuroleptiques phénothiaziniques             |   |   |
|                           | Neuroleptique atypique                       | clozapine   | Leponez <sup>®</sup>  |
|                           | Hypnotiques (neuroleptique)                  | acépromazine+acéprométazine<br>méprobamate + acéprométazine | Noctran <sup>®</sup><br>Mépronizine <sup>®</sup>  |
| <b>Gastro-entérologie</b> | Antiémétiques (neuroleptique)                | métoclopramide<br>métopimazine                              | Primpéran <sup>®</sup><br>Vogalène <sup>®</sup>   |
|                           | Antispasmodiques dans l'instabilité vésicale | oxybutynine,<br>trospium,<br>toltérodine,<br>solifénacine,  | Ditropan <sup>®</sup><br>Céris <sup>®</sup><br>Détrusitol <sup>®</sup><br>Vésicare <sup>®</sup> |
| <b>Urologie</b>           | Antihistaminiques phénothiaziniques          | prométhazine<br>alimémazine                                 | Phénergan <sup>®</sup><br>Théralène <sup>®</sup>  |
|                           | Antihistaminiques H1                         | hydroxyzine<br>dexchlorphéniramine<br>cyproheptadine        | Atarax <sup>®</sup><br>Polaramine <sup>®</sup><br>Périactine <sup>®</sup>                       |
| <b>Pneumologie</b>        | Antitussifs antihistaminiques H1             | pimétixène<br>oxomémazine                                   | Calmixène <sup>®</sup><br>Toplexil <sup>®</sup>   |
|                           | Bronchodilatateurs anticholinergiques        | ipratropium<br>tiotropium                                   | Atrovent <sup>®</sup><br>Spiriva <sup>®</sup>   |
| <b>Antimigraineux</b>     | Neuroleptique                                | flunarizine   | Sibélium <sup>®</sup>   |
| <b>Cardiologie</b>        | Troubles du rythme                           | disopyramide  | Rythmodan <sup>®</sup>  |
| <b>Divers</b>             | Antispasmodiques anticholinergiques          | atropine<br>tiémonium<br>scopolamine                        | Viscéralgine <sup>®</sup>   |

**Tableau 2.** Autres classes médicamenteuses ou médicaments pouvant entraîner une confusion aiguë (liste non exhaustive)

|   | Classe thérapeutique ou DCI                         |
|---|---|
|   | benzodiazépines et apparentés                       |
| <b>Psychiatrie</b>                          | antidépresseurs (IRSS, IRSNa, etc.)                 |
| <b>Neurologie</b>                           | antiparkinsoniens dopaminergiques                   |
|   | antiépileptiques                                    |
| <b>Gastro-entérologie (antituberculeux)</b> | inhibiteurs de la pompe à protons                   |
| <b>Infectiologie (antibiotiques)</b>        | fluoroquinolones                                    |
| <b>Cardiologie</b>                          | digoxine  |
|   | bêta-bloquant                                       |
|   | amiodarone  |
| <b>Antalgie</b>                             | morphine, codéine                                   |
|   | dextropropoxyphène<br>tramadol                      |
| <b>Divers</b>                               | corticoïdes à fortes doses<br>collyres mydriatiques |

**Tableaux 1 et 2 :** Haute Autorité de Santé (HAS). *Recommandations de bonne pratique. Confusion aiguë chez la personne âgée: prise en charge initiale de l'agitation. Mai 2009.*

### 1.2.3 Les causes psychiatriques

Ce sont les plus fréquentes en ambulatoire : (1)

- L'accès maniaque : c'est une agitation intense avec euphorie, désinhibition, idées de grandeur, logorrhée, familiarité ; il existe aussi des états mixtes.
- La bouffée délirante aiguë : elle est caractérisée par des hallucinations, une labilité de l'humeur, une instabilité comportementale ; elle peut être d'origine toxique.
- La schizophrénie : c'est un syndrome dissociatif, délirant et déficitaire ; le contact est froid et des conduites imprévisibles sont possibles.
- Les délires chroniques paranoïaques : présence d'idées délirantes persistantes ; on doit rechercher le persécuteur désigné.
- Les personnalités antisociales et les états limites: ils ne tolèrent ni l'attente, ni la frustration.
- L'attaque de panique : crise d'angoisse brutale.

- La crise de nerfs ou agitation hystérique : états d'agitation ou de colère démonstratifs.
- L'agitation des syndromes dépressifs : elle est déclenchée par une angoisse importante ; elle peut alimenter et précipiter le passage à l'acte suicidaire. (16)

Cependant, il convient toujours d'éliminer le problème de la confusion mentale, et donc de l'organicité, avant de considérer le tableau comme de nature purement psychiatrique. (4)

L'origine organique de l'agitation est suspectée devant l'absence d'antécédents psychiatriques, la brutalité du début, l'existence d'une intoxication ou l'interruption d'un traitement, et l'association avec une confusion (dans ce cas, l'agitation peut constituer l'un des éléments du syndrome confusionnel). (4)

Au contraire, sont en faveur d'une agitation psychiatrique, l'existence d'antécédents psychiatriques ou psychopathologiques parfois du même type, un examen somatique normal (quand il est possible), le caractère spécifique de certaines agitations et l'absence de désorientation et d'altérations de la mémoire. (3,4)

### **1.3 L'évaluation médicale**

Un patient agité peut refuser les soins et ainsi rendre difficile son évaluation. Pourtant, l'évaluation est nécessaire pour déterminer l'origine du trouble et instaurer le traitement adapté.

La difficulté de la démarche diagnostique est aussi liée au fait que les causes d'agitation sont très nombreuses et variées, et une difficulté supplémentaire est liée au caractère souvent urgent de la situation, notamment en cas de mise en danger du patient et/ou de son entourage. (17)

Premièrement, on s'attache à préciser le contexte de survenue des troubles : (18)

- Mode d'installation progressif ou brutal;
- Traitement en cours (ordonnance auprès du patient...) et/ou modification thérapeutique récente; l'historique médicamenteux est essentiel : il peut déterminer l'origine de l'agitation (intoxication, sevrage...) et permet d'éviter les interactions avec la médication instaurée (10) ;
- Facteur toxique associé, en particulier substance psycho-active (alcool, cannabis, amphétamines...) et/ou intoxication au monoxyde de carbone;
- Pathologie somatique et/ou psychiatrique connue.

Pour cela un interrogatoire minutieux du patient est obligatoire, bien que celui-ci peut être difficile, voire impossible, à réaliser selon l'état du patient. Aussi, les informations obtenues auprès de l'entourage du patient (hétéro-anamnèse) ou des soignants (dossier médical) sont souvent cruciales pour déterminer l'étiologie, mais peuvent aussi s'avérer utiles quant à la façon d'aborder le patient. (8,14)

Un certain nombre d'explorations sont à réaliser en urgence : (2)

- Un examen clinique minutieux, une glycémie capillaire et une saturation artérielle en oxygène (SpO2) doivent être pratiqués systématiquement. (*niveau de preuve 2A*)
- Si le patient présente une affection psychiatrique connue avec une anamnèse et un examen clinique normal et documenté (dossier du patient), aucun autre examen paraclinique n'est nécessaire. (*niveau de preuve 2B*)
- Tout autre patient est suspect d'une pathologie organique ou toxique jusqu'à preuve du contraire (*niveau de preuve 2B*). Aucune étude n'a validé une démarche de prescription d'examens paracliniques. Les examens complémentaires dépendront de l'âge, de l'anamnèse et de la clinique.

Les examens complémentaires pouvant être utiles sont : un ionogramme, des analyses toxicologiques (1,23), un bilan thyroïdien, un électrocardiogramme (ECG), le niveau de troponine dans le sang, une oxymétrie ou une mesure des gaz du sang, une analyse d'urines avec cultures, une numération formule sanguine (NFS), une radiographie thoracique, une ponction lombaire... La neuro-imagerie n'est généralement pas indiquée sauf en cas de signes focaux neurologiques, d'antécédents de traumatismes crâniens, ou de fièvre associée à une encéphalopathie. Un électroencéphalogramme (EEG) est rarement nécessaire sauf si la cause de l'agitation n'est pas claire et qu'on soupçonne des convulsions. (4,19,20)

L'utilisation d'échelles évaluant le trouble du comportement et son intensité est très intéressante à plusieurs niveaux et devrait être plus courante. Elle permet la mise en place et l'utilisation d'un **langage commun** favorisant la communication entre les différents intervenants, et dans le même temps, d'obtenir une **description sémiologique** précise qui aide l'approche diagnostique et étiologique. Ensuite, elle permet d'assurer un **suivi évolutif** précis qualitatif et quantitatif portant à la fois sur les symptômes et l'efficacité des thérapeutiques entreprises. On peut citer l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) et le Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). (17)

De plus, une évaluation des fonctions cognitives à l'aide du MMSE (Mini-Mental State Examination) est utile chez le patient semblant présenter un état confusionnel. Le renouvellement régulier de ce test permet de suivre l'évolution cognitive. L'absence d'amélioration conduit à suspecter une démence débutante. (15,20)

Enfin, dès que l'on suspecte une étiologie psychiatrique, une évaluation du patient par un médecin psychiatre est nécessaire.

Toutes ces évaluations ne doivent pas être faites en routine mais en fonction des antécédents et de l'examen physique du patient. (19)

## ***1.4 La prise en charge***

Les patients agités nécessitent une prise en charge rapide et efficace pour leur propre protection, celle des autres patients, du personnel et de leur entourage. Il faut une maîtrise parfaite de la situation en raison de la désorganisation qu'ils induisent. Différentes mesures permettent d'y arriver: (1)

- Les mesures non pharmacologiques : l'approche relationnelle, l'approche environnementale et la contention ;
- Le traitement médicamenteux.

### ***1.4.1 La prise en charge non pharmacologique***

Cette prise en charge ne doit pas être négligée car un traitement non pharmacologique approprié peut se révéler être bénéfique. (11)

#### ***1.4.1.1 L'approche relationnelle***

Elle doit toujours être tentée si le patient peut maîtriser ses pulsions que l'origine de l'agitation soit psychiatrique, organique ou toxique. C'est une obligation médicale puisqu'elle désamorce l'agressivité dans un nombre de cas important. (1)

L'utilisation du traitement pharmacologique ou d'une contention physique ne se justifie qu'après son échec. (8)

Le contact verbal doit permettre d'instaurer un climat de confiance dans l'objectif d'obtenir une alliance thérapeutique. Il doit être maintenu tout au long de la prise en charge. Il convient de se présenter, d'adopter une attitude calme, ferme et sans trace de peur, d'expliquer les motifs et les buts de l'examen, d'assister le patient dans ses besoins concrets (par exemple : la soif.). Le langage employé doit être clair, sans jargon médical. Il faut faire preuve d'empathie et de compréhension pour lui permettre de décrire sa détresse et l'aider à désamorcer les aspects émotionnels négatifs de l'urgence, sans pour autant être ouvertement amical. L'entretien cherche à déterminer les raisons pour lesquelles le patient a perdu la maîtrise de son comportement. Il faut respecter une distance physique de sécurité et éviter les gestes brusques. Les questions qui peuvent être vécues comme agressives ou inquisitrices seront posées à la fin de l'entretien. Ne pas hésiter à changer d'interlocuteur si le dialogue n'est pas établi, et éloigner le soignant qui se fait agresser verbalement. (1,4,8,21,16)

#### ***1.4.1.2 L'environnement***

Bien qu'il n'y ait pas de preuve que l'environnement est lui-même une cause de confusion, certaines conditions environnementales peuvent exacerber le syndrome confusionnel. Ainsi, plusieurs interventions peuvent être faites pour améliorer l'état du patient : (22,23)

- Un environnement similaire peu importe le moment de la journée (surtout en réanimation et soins intensifs: pas de fenêtre, lumière toujours allumée) apparaît pour contribuer à la désorganisation du cycle éveil/sommeil qui aggrave à son tour la fatigue et la confusion.
- Un environnement bruyant avec des bips, des alarmes des machines de monitoring: le patient est « sur-stimulé ».

- Mais, un environnement trop calme peut aussi exacerber la confusion (le patient n'est pas distrait de ses perceptions et de ses pensées internes désorganisées). Il est important de produire régulièrement de modestes stimulations (vocales, visuelles, tactiles) au patient confus.
- La confusion peut être aggravée par une détérioration des sens (visuels, auditifs) : en donnant au patient ses lunettes ou son système auditif, les manifestations du syndrome confusionnel peuvent être considérablement réduites.
- On peut mettre dans la chambre une horloge et un calendrier pour faciliter l'orientation. Des photos ou des objets personnels peuvent rendre l'environnement plus familier et donc moins anxiogène. Les visites sont aussi importantes et doivent être facilitées.
- Une position confortable dans le lit chez le patient non autonome est importante. (24)
- Isoler le patient dans une chambre individuelle peut améliorer son état. Il est plus facile de déplacer les autres que de déplacer un seul patient agité. (25)
- La télévision ou la radio devrait être arrêtée.

Même s'il n'y a pas de preuves scientifiques de leur efficacité, ces interventions sont dépourvues d'effets indésirables.

### ***1.4.1.3 La contention***

Elle consiste à restreindre ou maîtriser les mouvements d'un patient par un dispositif fixé sur un lit ou sur un brancard. (1)

La contention physique est un acte thérapeutique, prescrit et destiné à assurer la sécurité du patient et de l'entourage et à prévenir la rupture thérapeutique. (1,16,21) Cela ne doit en aucun cas être une réponse agressive à un comportement agressif. (4)

Cela devrait être une mesure d'exception et temporaire, utilisable seulement après l'échec des autres mesures de prise en charge (communication verbale, médication orale) chez le patient dangereux pour lui-même et pour les autres. Elle ne constitue pas à elle seule une mesure thérapeutique. Elle doit donc être toujours associée à une sédation médicamenteuse et s'achevée une fois cette sédation atteinte. (1,7) Mais seulement 77,7 % des services d'urgence utiliseraient systématiquement la sédation après avoir contenu physiquement les patients agités. (4)

Pourtant, il n'y a pas de preuves de l'efficacité thérapeutique de la contention dans la littérature alors que des effets indésirables graves sont connus (inhalation, ischémie des membres...). (1,26,21) De plus, la contention sans sédation peut décupler l'agitation avec des risques traumatiques, de rhabdomyolyse, d'hyperthermie maligne, de déshydratation... (21)

Les modalités de contention sont décrites dans l'audit clinique de l'ANAES de 1998 (1) et de 2000 pour la personne âgée (15).

## **1.4.2 La prise en charge pharmacologique**

### ***1.4.2.1 Généralités***

La mise en place d'un traitement pharmacologique ne doit pas être systématique. Seuls les états d'agitation empêchant la réalisation des soins et ne répondant pas à l'approche relationnelle et environnementale nécessitent une telle prise en charge.

Objectifs thérapeutiques : (1,25)

- Permettre un examen clinique chez un patient non-coopérant,
- Réduire l'agitation, l'anxiété et le défaut de contrôle des pulsions à un niveau permettant de restaurer rapidement la sécurité de l'environnement des soins, en évitant

une sédation trop profonde qui nuirait à l'alliance thérapeutique ultérieure. Selon le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), la réponse optimale pour une tranquillisation rapide est une « réduction de l'agitation ou de l'agressivité sans sédation, autorisant le patient à participer activement à son évaluation et à son traitement ». (2)

- Limiter la durée de la contention physique (et donc diminuer les risques de blessures du personnel soignant et du patient).

Lorsqu'il est impossible d'obtenir des informations fiables et de pratiquer un examen clinique complet chez un patient agité, le médecin est confronté à une **incertitude diagnostique rendant le risque iatrogène important** lors de l'administration d'un médicament sédatif. (1) Le risque de potentialisation, d'interactions, ou d'effets secondaires imprévus est maximal. (21) Il est donc essentiel d'avoir des traitements qui sont à la fois efficaces et sans danger pour des patients ayant une large variété de causes de l'agitation. (27)

Idéalement, le médicament utilisé pour l'agitation aiguë doit :

- Avoir une efficacité et une rapidité d'action sur les symptômes aigus (8,28,19) ;
- Etre bien toléré : index thérapeutique large, effets indésirables limités (pas de sédation excessive, faible incidence d'effets cardio-pulmonaires, peu d'effets extrapyramidaux) (1,19,28) ;
- Interagir peu avec d'autres traitements (8) ;
- Avoir une demi-vie d'élimination courte (1) ;
- Offrir des voies d'administration différentes : formes liquides, orodispersibles, intramusculaires, intraveineuses... (1,19) ;
- Etre facile d'administration : pas d'analyse nécessaire, seringue pré-remplie... (8) ;
- Les molécules faiblement onéreuses doivent être privilégiées (8).

Il faut aussi prendre en compte la disponibilité de la molécule conseillée, les habitudes d'utilisation du clinicien, mais aussi de la préférence du patient lorsque elle est exprimée. (28)

En pratique, il est souhaitable d'utiliser un nombre restreint de molécules que l'on maîtrise bien en évitant des associations complexes, et en privilégiant la voie d'administration orale. (1)  
Éviter les écueils que constituent l'habitude, la subjectivité et l'ignorance des interactions et des effets indésirables. (8)

#### *1.4.2.2 Les différents médicaments utilisables*

La prise en charge du patient agité reste empirique, peu codifiée, et se pratique dans un flou bien éloigné de la « médecine basée sur les preuves ». La revue de la littérature ne permet pas de répondre de façon univoque à la question du choix de la molécule pour la prise en charge du patient agité. **Aucune étude de niveau de preuve élevé ne permet la comparaison de molécules entre elles** et en fonction des situations cliniques autres que psychiatriques. Il est donc difficile de mettre en évidence les effets secondaires (faible échantillon) et de prouver l'efficacité supérieure d'un schéma thérapeutique (essais de faible puissance statistique). (1,21)

Deux grandes classes thérapeutiques sont utilisées pour traiter l'agitation :

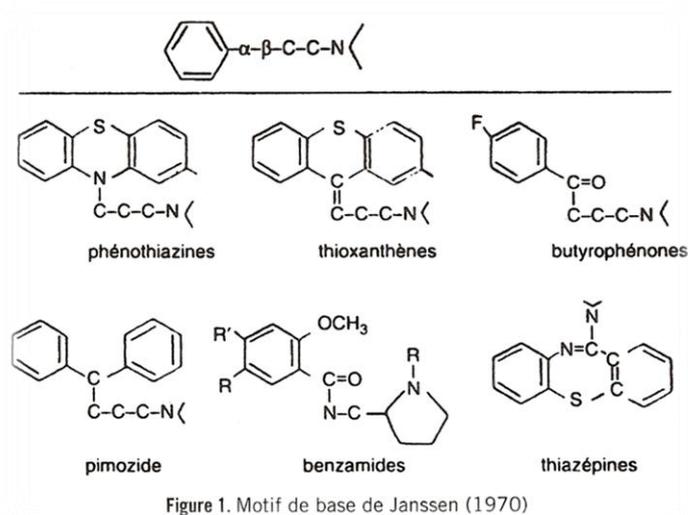
- Les antipsychotiques,
- Les benzodiazépines.

## Les antipsychotiques

Les antipsychotiques sont classés chimiquement en 5 groupes : (29)

- Les phénothiazines: chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, propériciazine, (fluphénazine retiré en janvier 2011), pipotiazine.
- Les butyrophénones: halopéridol, dropéridol, pipampérone.
- Les benzamides: amisulpride, sulpiride, tiapride, sultopride.
- Les diazépines et oxazépines: loxapine, olanzapine, clozapine.
- Les thioxanthènes: flupentixol, zuclopthixol.

L'aripiprazole, le pimozide et la rispéridone n'appartiennent pas à ces groupes chimiques.



**Figure 1 : Structures chimiques des antipsychotiques.**

Source : Vaubourdolle Michel et al. *Médicaments*, 3<sup>ème</sup> éd. Wolters Kluwer, Rueil-Malmaison, 2007 : p 282.

Pharmacologiquement, on distingue aujourd'hui deux générations d'antipsychotiques :

- Les antipsychotiques typiques (autrefois appelés neuroleptiques) : ils agissent par antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques D2 préférentiellement.
- Les antipsychotiques atypiques : ils sont moins actifs sur les récepteurs D2 et ils impliquent d'autres récepteurs (D3, D4, 5-HT2, alpha-adrénergiques...).

Nous récapitulons les propriétés de ces deux classes d'antipsychotiques dans le tableau 3.

|   | Antipsychotiques typiques   | Antipsychotiques atypiques   | Benzodiazépines à longue demi-vie (≥ 20h)  | Benzodiazépines à courte demi-vie (≤ 20h)  |
|---|---|--|--|--|
| <b>Mode d'action</b>  | Antagonistes du récepteur dopaminergique D2.<br>Agissent sur d'autres récepteurs (D3, D4, sérotoninergiques, adrénergiques...)<br><br>Agit sur la symptomatologie positive.<br>Les symptômes négatifs et les troubles cognitifs.  | Zyprexa® (olanzapine),<br>Risperdal® (rispéridone),<br>Abilify® (aripiprazole),<br>Solian® (amisulpride),<br>Loxapac® (loxapine).  | Lysanxia® (prazépam),<br>Tranxène® (clorazépate dipotassique),<br>Valium® (diazépam),<br>Urbany® (clobazam),<br>Lexomil® (bromazépam),<br>Rivotril® (clonazépam).  | Agonistes spécifiques du récepteur GABA-oméga qui augmentent la fréquence et la durée d'ouverture du canal chlore, potentialisant ainsi la réponse au GABA (neuromodulateur inhibiteur du système nerveux central).<br>Action anxiolytique, anticonvulsivante, myorelaxante, sédatrice/hypnotique et amnésiante. |
| <b>Molécules utilisées le plus couramment dans le traitement de l'agitation</b> | Haldol® (halopéridol),<br>Droleptan® (dipéridol),<br>Larzac® (chlorpromazine),<br>Tercian® (cyamépromazine),<br>Nozinan® (lévomépromazine),<br>Tiapridal® (tiapride).   | Pas de CI absolues, seulement relatives: hypersensibilité, grossesse/allaitement, glaucome à angle fermé et adénome prostatique (phénothiazines), troubles du rythme, allongement préexistant du QT, bradycardie et hypokaliémie, maladie de parkinson, porphyrie, épilepsie, insuffisance hépatique et/ou rénale graves.  | CI rares: hypersensibilité, myasthénie, insuffisance respiratoire grave (BPCO, asthme, bronchite chronique), syndrome d'apnée de sommeil, insuffisance hépatique, grossesse (1er et 3ème trimestre), allaitement.  | Idem sauf que l'insuffisance hépatique n'est pas une CI pour le lorazépam, l'oxazépam et le téamazépam (pas d'oxydation hépatique).  |
| <b>Contre-indications physiopathologiques (CI)</b>                              |   |  |  |  |
| <b>Effets indésirables (EI)</b>   | Effet sédatif, effets extrapyramidaux (dystonie, akathisie, syndrome parkinsonien), syndrome malin des neuroleptiques, hypotension, troubles de la régulation thermique, abaissement du seuil épileptogène, symptômes atropiniques (constipation, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses, mydriase, confusion), troubles endocriniens (hyperprolactinémies...), allongement du QT, dysphorie, photosensibilisation (phénothiazines)...  | Les mêmes que pour les antipsychotiques typiques mais avec une fréquence beaucoup moins importante, sauf: prise de poids, hyperglycémie, diabète de type II.   | Très faible toxicité: baisse de la vigilance, somnolence, troubles mnésiques, confusion, sensations vertigineuses, chutes, dépression respiratoire, faiblesse musculaire (troubles de la motilité oculaire, troubles urinaires), effets paradoxaux avec désinhibition et augmentation de l'agitation/agressivité, syndrome de sevrage. | Idem mais: syndrome de sevrage beaucoup plus important (insomnies, anxiétés, tremblements, confusions, convulsions); moins de risques de sédation prolongée.   |
| <b>Interactions médicamenteuses (IM)</b>  | Par addition d'EI: médicaments abaissant le seuil épileptogène, induisant des syndromes extrapyramidaux, allongeant l'intervalle QT, hypokaliémisants, bradycardisants, sédatifs, hyperglycémisants, anticholinergiques, antihypertenseurs, lithium (troubles neurologiques...)<br><br>Par antagonisme d'effets: agonistes dopaminergiques et levodopa, antidiabétiques.<br>Interactions pharmacocinétiques: inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphenhydantoiné, phénobarbital, phénylbutazone, doxycycline, rifampicine, griséofulvine...), inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfirame...). | Peu d'IM. Par addition d'EI sédatifs: hypnotiques, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques H1, morphiniques, antihypertenseurs centraux, alcool...<br><br>Par antagonisme d'effets: médicaments de la maladie d'Alzheimer.<br>Interactions pharmacocinétiques (CYP 3A4): inducteurs enzymatiques (phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, carbamazépine, méprobamate...), inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, stribentol). |  |  |

**Tableau 3 : Tableau comparatif entre les antipsychotiques typiques et atypiques et les benzodiazépines à longue et courte demi-vie.**

*Rq : Les CI, EI et IM sont ceux qui reviennent le plus souvent, caractéristiques des antipsychotiques et des benzodiazépines, mais il existe une variabilité entre les différentes molécules.*

L'halopéridol reste aujourd'hui l'antipsychotique le mieux évalué dans le traitement des états d'agitation et dont on dispose du plus long recul d'utilisation. C'est l'antipsychotique typique le mieux toléré : pas de sédation excessive, effets anticholinergiques et cardiaques modérés. (10,26) Ceci dit l'arrivée des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération, ayant un meilleur spectre d'effets indésirables, remet en cause cette supériorité (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, loxapine).

### Les benzodiazépines (BZD)



**Figure 2 : Structures chimiques des benzodiazépines (BZD).**

Source : Vaubourdolle Michel et al. *Médicaments*, 3<sup>ème</sup> éd. Wolters Kluwer, Rueil-Malmaison, 2007 : p 373.

Plus de 20 benzodiazépines sont commercialisées en France. C'est une classe homogène en ce qui concerne l'activité pharmacologique. Elles ont toutes les mêmes activités fondamentales (anxiolytique, anticonvulsivante, myorelaxante, sédative/hypnotique et amnésiante) dont l'intensité varie cependant d'une molécule à l'autre.

Les benzodiazépines diffèrent par leur demi-vie d'élimination plasmatique et leur mode d'élimination de l'organisme. Le choix d'une benzodiazépine est orienté par sa demi-vie d'élimination plasmatique, en prenant en compte celle d'éventuels métabolites actifs. Pour les benzodiazépines à demi-vie longue, le risque d'accumulation est augmenté chez certains patients (personnes âgées, insuffisants hépatiques et rénaux...) : *preuve de niveau III*. Toutes les benzodiazépines n'empruntent pas la même voie de métabolisation et cela a son intérêt : celles métabolisées par oxydation hépatique sont davantage la source d'interactions pharmacocinétiques que celles éliminées par glucuroconjugaison (lorazépam, oxazépam, témazépam). (30,31)

Les propriétés des benzodiazépines sont aussi exposées dans le tableau 3.

Le lorazépam est la molécule qui a la plus été étudiée dans le traitement de l'agitation. Cependant, seule la voie orale existe en France. Si une voie injectable est nécessaire, on doit se tourner vers le clorazépate dipotassique ou le diazépam (bien que leur absorption intramusculaire soit plus erratique). Mais le choix est surtout guidé par ce que l'on attend : rapidité d'action (diazépam per os, preuve de niveau II), longue ou courte durée d'action. (30)

### *Autres sédatifs utilisés dans l'agitation*

L'hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>) est un antihistaminique H1 utilisé dans cette indication pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives. Par son activité anticholinergique, les effets indésirables sont d'ordre atropinique et les contre-indications, outre l'hypersensibilité et la grossesse/allaitement, sont les risques de glaucome par fermeture de l'angle et les risques de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique. Son avantage est qu'elle n'expose à aucun risque de dépendance.

Le méprobamate (Equanil<sup>®</sup>) est un carbamate ayant un effet anxiolytique, sédatif et myorelaxant. Toutefois son profil d'effets indésirables fait pencher défavorablement la balance bénéfice-risque : dépendance, syndrome de sevrage... mais surtout une surdose peut être mortelle (défaillance respiratoire, insuffisance circulatoire). Ceci est aggravé par le fait que la demi-vie d'élimination plasmatique du méprobamate a une grande variabilité interindividuelle. De plus, le méprobamate est un inducteur enzymatique.

### *1.4.2.3 Référentiels*

Les recommandations figurant dans la littérature sont récentes (après 2000) et sont, pour la plupart, issues de consensus d'experts. En raison de l'absence de données solides issues d'études de terrain, il existe une grande diversité de pratiques en matière d'agitation. (5)

L'ensemble des recommandations est répertorié dans le tableau 4.

On peut cependant établir les recommandations suivantes.

En cas d'agitation d'origine inconnue, sans la moindre information disponible, les benzodiazépines doivent être favorisées. C'est la classe pharmacologique qui a le meilleur rapport bénéfice/risque en cas d'incertitude diagnostique : on atteint une sédation limitée dans le temps en évitant les effets indésirables associés aux antipsychotiques. De plus, en cas de surdosage, un antidote existe : le flumazénil. (1,19)

Les benzodiazépines sont aussi le traitement de choix de l'agitation quand elle survient dans un contexte d'épilepsie, d'anxiété ou de réactivité prédominante, d'intoxication ou de sevrage alcoolique (grade A), de sevrage aux benzodiazépines ou aux drogues. (18)

Quand la cause est organique, le traitement est prioritairement étiologique. Si un traitement symptomatique est indispensable, on privilégie les antipsychotiques (halopéridol, olanzapine, rispéridone). Les benzodiazépines ne sont pas intéressantes dans cette indication (réactions paradoxales, dépresseurs du SNC, ne traitent pas les hallucinations). (19,22,32-34)

Quand la cause est psychiatrique, les antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, loxapine) sont d'ores et déjà considérés comme le traitement de 1<sup>ère</sup> intention. Ceux-ci étant déjà recommandés en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de fond des psychoses (du fait de l'amélioration de l'observance grâce à une meilleure tolérance), il apparaît naturel d'étendre leur emploi aux phases précoces des psychoses, dès l'apparition de la crise aiguë. (6,12)

| ETIOLOGIE                             |  | Expert consensus guideline : Treatment of Behavioral Emergencies (2005) (19) | Consensus SFMU : L'agitation en urgence (2002) (1)                                     | Cochrane reviews 2008-2009 (32,33,35)   | Nice clinical guideline : Delirium (juillet 2010) (34) | APA practice guideline for delirium (1999) (22) | Recommandations HAS : Confusion aiguë chez la personne âgée (2009) (15)               | Expert consensus guideline : Antipsychotic Agents in Older Patients (2004) (36) | ASAM evidence-based practice guideline: Alcohol Withdrawal Delirium (2004) (30) |
|---------------------------------------|--|--|--|---|--|---|---|---|---|
| Inconnue, sans information disponible |  | <b>BZD: lorazépam</b> (rispéridone, olanzapine, halopéridol)                 | <b>BZD</b> ( <i>plus sûre, peu efficace si origine psychiatrique</i> ), loxapine + BZD |   |  |   |   |   |   |
| ORGANIQUE                             | Etat confusionnel (cas commun)             | <b>Halopéridol</b> , rispéridone, (olanzapine)                               |  | Faible: halopéridol à faible dose ; Sévère: AP atypique (olanzapine, rispéridone) | Halopéridol, olanzapine.                               | <b>Halopéridol</b> , rispéridone, olanzapine.   |   |   |   |
|                                       | Sujets âgés (déments ou non)               | Rispéridone, halopéridol, olanzapine   | Rispéridone, loxapine  | Rispéridone, olanzapine   |  |   | <u>Anxiété prédominante</u> : BZD à courte demi-vie ; <u>Troubles productifs</u> : AP | <b>Rispéridone</b> , olanzapine   |   |
|                                       | Épilepsie                                  |  |  |   |  |   |   |   |   |
| TOXIQUE                               | Intoxication éthylique et aux drogues      | <b>BZD</b>   | <b>Clorzépate</b> , (diazépam)   |   |  | <b>BZD</b> : lorazépam + vitamines B            |   |   |   |
|                                       | Sevrage alcoolique, aux BZD et aux drogues | <b>BZD</b>   | <b>Diazépam</b> (oxazépam si insuffisant hépatique)                                    |   |  | <b>BZD</b> : lorazépam + vitamines B            |   |   | <b>BZD</b> (grade A), pas de différence significative entre les molécules       |
|                                       | Médicaments anti-cholinergiques            |  |  |   |  | Arrêt du médicament (+ physostigmine)           |   |   |   |
| PSYCHIATRIQUE                         | Schizophrénie                              | Olanzapine, rispéridone, rispéridone ou halopéridol + BZD                    |  |   |  |   |   |   |   |
|                                       | Manie                                      | Olanzapine, rispéridone, rispéridone ou halopéridol + BZD, divalproate + AP  | AP (loxapine) et/ou BZD (lorazépam)  |   |  |   |   |   |   |
|                                       | Dépression psychotique                     | Olanzapine, rispéridone  |  |   |  |   |   |   |   |
|                                       | Troubles de la personnalité                | BZD, (rispéridone, olanzapine)   |  |   |  |   |   |   |   |

**Tableau 4 : Les principales recommandations françaises et internationales sur la prise en charge pharmacologique de l'agitation en fonction de l'étiologie.**

(BZD : benzodiazépine ; AP : antipsychotique)

Cependant, l'absence actuelle d'un avantage vérifiable d'une classe thérapeutique ou d'une molécule sur les autres en terme d'efficacité clinique signifie que d'autres facteurs doivent affecter le choix de la molécule : le spectre d'effets indésirables, la tolérance, la vulnérabilité du patient (tels que l'âge, les comorbidités), les interactions médicamenteuses et la voie d'administration. (11)

### **1.5 L'agitation chez la personne âgée**

La gestion de l'agitation chez les personnes âgées constitue un réel problème de santé publique. Leur sensibilité à l'apparition d'un état d'agitation s'explique par la présence fréquente chez cette population de facteurs prédisposants : troubles cognitifs, déficits sensoriels (visuels ou auditifs), comorbidités multiples, dénutrition, polymédication, immobilisation, troubles de l'humeur, etc. Plus ces facteurs sont nombreux, moins l'élément déclenchant a besoin d'être sévère (infection urinaire, effet indésirable médicamenteux...). (15)

C'est dans ce contexte que l'HAS a publié, en mai 2009, des recommandations de bonne pratique sur le sujet. (15)

Chez la personne âgée, l'agitation peut se manifester sous une forme verbale agressive (insultes, propos salaces) ou des phrases stéréotypées ou des gémissements. L'agressivité physique se traduit par des coups, des morsures, des jets d'objets ou des fugues, une déambulation, des stéréotypies gestuelles. (1)

### 1.5.1 Les étiologies

La cause de l'agitation est souvent multifactorielle et il est difficile de rendre un diagnostic étiologique clair. On peut retrouver simultanément une ou plusieurs pathologies organiques, une démence, un syndrome dépressif, un syndrome de sevrage, des médicaments... pouvant chacun être responsable de l'agitation. Toutefois, c'est l'agitation rentrant dans le cadre d'un syndrome confusionnel qui est largement retrouvée chez la personne âgée.

Le syndrome confusionnel aigu est la complication la plus fréquente chez les personnes âgées hospitalisées, affectant 20 % des plus de 65 ans. 10 % environ présenterait un syndrome confusionnel à l'admission et 10-15 % en cours d'hospitalisation. Chez ces personnes, l'augmentation moyenne de la durée du séjour à l'hôpital est de 8 jours, et la mortalité est deux fois plus haute que chez les personnes âgées sans syndrome confusionnel. (3,20)

La démence est un important facteur prédisposant à la confusion aiguë car deux tiers des cas de syndromes confusionnels se développent chez des patients souffrant déjà de troubles cognitifs sous-jacents ou de démence. (20)

Les problèmes, à la fois diagnostiques et thérapeutiques posés par les états d'agitation du sujet âgé en général, sont exacerbés chez le sujet atteint de démence. En effet, les troubles cognitifs préexistants rendent difficile le diagnostic d'un syndrome confusionnel superposé à une démence. Il est recommandé d'évoquer ce diagnostic devant toute aggravation brutale des fonctions cognitives ou de toutes modifications de la vigilance ou du comportement antérieur. Néanmoins toute agitation chez une personne démente n'est pas synonyme de confusion. (15) De plus, le diagnostic étiologique est plus difficile à faire du fait des difficultés de communication avec le patient. Pourtant, toutes les étiologies rencontrées chez les sujets âgés non déments peuvent aussi se rencontrer chez les sujets âgés déments et doivent donc être

systématiquement explorées. Aussi, chez un sujet âgé dément, ce n'est que lorsque aucune étiologie n'est retrouvée que l'on peut attribuer un trouble du comportement à une manifestation de la démence elle-même. (17)

### **1.5.2 L'évaluation médicale**

Le bilan à pratiquer en urgence doit être plus approfondi par rapport à celui de la population générale car les causes organiques sont fréquentes et peuvent être intriquées entre elles. Ainsi, on recommande de façon systématique : ionogramme sanguin, urée, protides totaux, créatininémie avec calcul de la clairance à la créatinine, calcémie, glycémie capillaire, hémogramme, CRP, bandelette urinaire (leucocytes, nitrites), saturation en O<sub>2</sub>, ECG. (15)

Il existe 2 types d'échelles pour évaluer l'agitation des sujets âgés : les échelles d'évaluation de l'agitation (ex. CMAI) et les échelles évaluant l'ensemble des symptômes dits « psycho-comportementaux » (ex. NPI). Elles ont été mises au point pour le patient dément mais elles se révèlent utiles dans l'évaluation des modifications du comportement dans d'autres pathologies. (17)

**L'inventaire neuropsychiatrique (NPI)** est l'échelle la plus utilisée dans ce domaine. Cette échelle évalue 12 domaines comportementaux parmi lesquels l'item Agitation/Agressivité. Chaque item est défini par une question principale et 8 questions complémentaires qui permettent de préciser ce comportement dans la vie quotidienne. Chaque question est évaluée en oui (symptôme présent) / non (symptôme absent), en fréquence (quelquefois, assez souvent, fréquemment, très fréquemment) et en gravité (perturbation légère, moyenne, importante). Par ailleurs, il existe un item Comportement moteur aberrant qui peut rentrer dans la définition de l'agitation psychomotrice. (Annexe 1)

La **Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)** est une échelle d'évaluation spécifique des manifestations d'agitation observées en institution. L'échelle recense 29 comportements d'agitation différents que l'on cote de 0 à 7 en fonction de la fréquence du trouble. Ces items sont regroupés en 4 parties: l'agitation physique non agressive, l'agitation verbale non agressive, l'agitation physique agressive et l'agitation verbale agressive. (Annexe 2)

En comparant les échelles, on ne peut que constater que sous le même terme d'agitation, les symptômes évalués sont très différents d'une échelle à l'autre. Ainsi, le NPI définit l'agitation plutôt comme un comportement d'opposition et note sous l'item Comportement moteur aberrant ce que l'on trouve dans l'agitation physique non agressive de la CMAI. La fugue est comprise dans l'agitation pour la CMAI alors qu'elle ne l'est pas pour le NPI. Il en ressort qu'il est indispensable pour toute étude sur l'agitation, de faire état précisément de l'instrument de mesure utilisé. (17)

### **1.5.3 La prise en charge**

Si une prise en charge pharmacologique de l'agitation est indispensable, on doit privilégier une monothérapie qui doit être de la plus courte durée possible (24 à 48h maximum). Comme nous le développerons plus tard, les sujets âgés sont plus sensibles aux effets bénéfiques et délétères des psychotropes. Ceci implique initialement des doses plus faibles et/ou des intervalles plus longs entre les doses. Il est recommandé de commencer systématiquement avec  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  de la dose adulte. Ensuite, une adaptation à la réponse clinique est nécessaire : en cas d'inefficacité du traitement, et à la condition que celui-ci soit bien toléré, on ne doit pas hésiter à augmenter progressivement les doses jusqu'à obtention de l'effet recherché. La voie orale doit être privilégiée, celle-ci étant mieux tolérée sur le plan cardio-vasculaire. (9,15)

Les recommandations sont aussi répertoriées dans le tableau 4.

La rispéridone et l'olanzapine sont les molécules les plus souvent recommandées. Ce sont les deux antipsychotiques atypiques (la rispéridone en tête) ayant le plus été étudié chez cette population. L'efficacité et la tolérance de ces molécules chez le sujet âgé sont donc plus documentées. (19,35)

## **2. L'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé**

L'évolution de la médecine moderne est étroitement liée à l'amélioration des thérapeutiques médicamenteuses. Les patients âgés sont bénéficiaires des progrès pharmacologiques. Mais l'usage des médicaments est aussi associé à une prise de risque. L'iatrogénie médicamenteuse constitue un problème majeur de santé publique tout particulièrement d'actualité chez les personnes âgées. La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique s'était fixée comme objectif de parvenir d'ici 5 ans à la réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées, et à la réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse entraînant une hospitalisation. (37)

### **2.1 Définition de l'iatrogénie médicamenteuse**

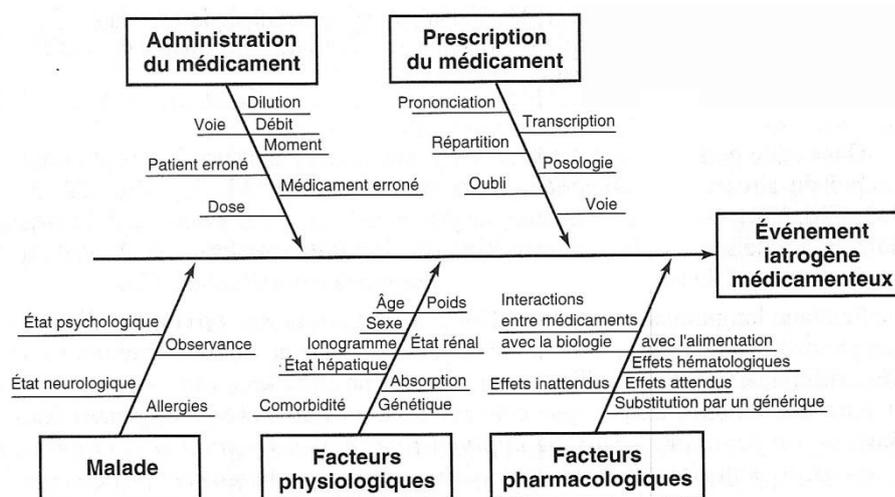
On parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. Plus simplement, l'iatrogénie médicamenteuse correspond à toute pathologie ou manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments. (38)

Un effet indésirable (EI) est, selon la définition commune à l'OMS et à la Communauté Européenne, «une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le

traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ». Il peut être de gravité diverse et il est considéré comme sévère quand il est « létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par un anomalie ou une malformation congénitale ».

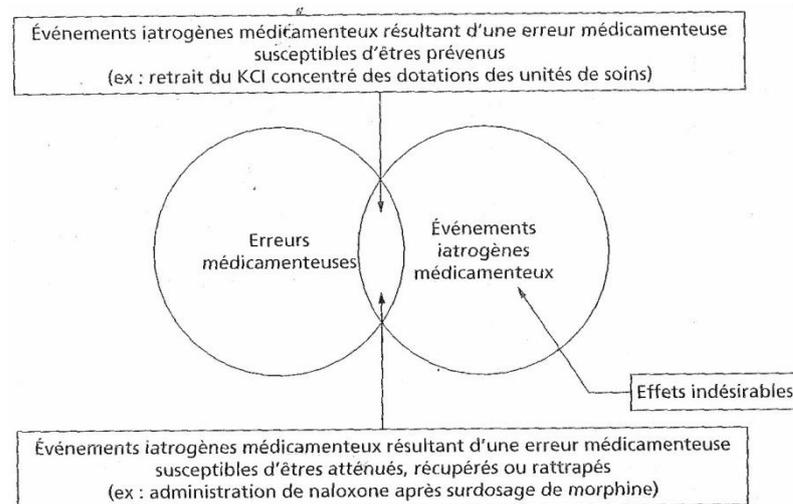
L'erreur médicamenteuse (EM) est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique du patient. Cela représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable médicamenteux pour le patient : mauvaise indication, non-respect des contre-indications, posologie excessive, traitement trop prolongé, erreur de délivrance, erreur d'administration, défaut de suivi thérapeutique...

L'événement indésirable médicamenteux (EIM) est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. Il peut se traduire notamment par : l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament.



**Figure 3 : Diagramme des causes d'événements iatrogènes médicamenteux (EIM).**  
*(Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Masson, Paris, 1999 : p15.)*

On peut diviser ces événements indésirables médicamenteux en 2 parties : les évitables et les non évitables. Un événement indésirable médicamenteux peut provenir d'une *erreur médicamenteuse* ou d'un *effet indésirable*. Lorsque l'événement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une *erreur médicamenteuse*, il est considéré comme évitable. C'est donc sur cette partie que l'on peut agir car ils sont susceptibles d'être prévenus, atténués, récupérés ou rattrapés. Les EIM inévitables correspondent aux *effets indésirables* non dissociables de l'activité thérapeutique ce qui implique que l'on peut seulement gérer leur évolution clinique et s'assurer de leur notification aux centres de pharmacovigilance. (38)



**Figure 4 : Relation entre événements iatrogènes médicamenteux (EIM), erreurs médicamenteuses (EM) et effets indésirables (EI).**  
 (Calop J, Limat S, Fernandez C et al. Pharmacie clinique et thérapeutique, 3<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson, Paris, 2008 : p12.)

## 2.2 Epidémiologie

Une méta-analyse a estimé qu'aux Etats-Unis en 1994, 106 000 patients seraient décédés suite à un événement indésirable médicamenteux (EIM), ce qui représenterait la 4<sup>ème</sup> cause de décès après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux.

(38)

En France, peu de données étaient disponibles avant la publication, en mai 2005, des résultats de l'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS) (39). Ce travail met en évidence l'importance de l'iatrogénie en France et plus particulièrement de l'iatrogénie médicamenteuse. Par an, 60 000 à 100 000 hospitalisations seraient dues à un EIM grave et 50 000 à 100 000 séjours sont concernés par la survenue d'un EIM grave en cours d'hospitalisation. Néanmoins, cette étude présente uniquement l'incidence des EIM graves. L'analyse d'autres études laisse supposer que 1 séjour hospitalier sur 10 est marqué par un EIM dont le tiers est qualifié de grave.

Cette même étude a déterminé que 47 % des EIM graves étaient évitables et qu'un tiers d'entre eux étaient liés à des indications erronées.

Sur la base des études officielles, l'iatrogénie médicamenteuse nosocomiale (dans les seuls établissements de santé) représenterait environ 24 000 décès par an en France, soit trois fois la mortalité due aux accidents de la circulation. (40)

Le coût de l'iatrogénie médicamenteuse apparaît colossal pour le système de santé. Le coût moyen de chaque effet indésirable survenu en France a été estimé entre 4 120 € et 5 305 €. Le coût hospitalier direct des seuls EIM admis dans les services d'accueil et d'urgences pour l'ensemble des établissements publics français a été estimé à 636 millions d'euros, soit environ 1,8 % du budget de l'hospitalisation publique en France en 2002. (38)

Tous ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés par la sous-notification et la sous-identification de nombreux événements iatrogènes.

### **2.3 Concernant les personnes âgées**

Les populations particulièrement exposées au risque d'iatrogénie médicamenteuse sont : les enfants, les personnes atteintes d'une pathologie grave (ex. patients en réanimation, insuffisants rénaux sévères, dialysés, etc.), et les personnes âgées.

En 2010, les plus de 65 ans représentent 16,6 % de la population française et consomment pourtant plus de 40 % des médicaments prescrits en ville. (41,42) Cette population, qui allie un affaiblissement lié à l'âge (modifications physiologiques, polypathologies, isolement, dépendance, etc.) et une exposition élevée aux médicaments, est alors une cible privilégiée des événements indésirables iatrogènes.

Le coût humain et économique de l'iatrogénie médicamenteuse se retrouve alors très élevé chez le sujet âgé. Les études ont montré que les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans et que 10 à 20 % de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation. Plus de 10 % des hospitalisations des sujets âgés (et près de 20 % pour les octogénaires) seraient dues à l'iatrogénie médicamenteuse. Néanmoins, chez le sujet âgé, jusqu'à 70 % des effets indésirables des médicaments sont considérés comme évitables. (37,41)

Plusieurs facteurs de risques liés à l'âge expliquent cette sensibilité accrue aux médicaments.

Premièrement, lors du vieillissement, l'organisme subit des modifications notables qui peuvent modifier l'action d'un certain nombre d'entre eux. (37)

Les modifications physiologiques liées à l'âge peuvent avoir des conséquences sur la **pharmacocinétique** des médicaments (tableau 5) et il est nécessaire d'en tenir compte :

- la réduction de la fonction rénale est la plus importante : la posologie des médicaments à élimination rénale doit être adaptée au débit de filtration glomérulaire ;
- l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration chez les patients dénutris : il existe un risque potentiel de surdosage des médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques ;
- la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux : les distributions masse grasse / masse maigre et donc les volumes de distribution sont modifiés. Les médicaments lipophiles ont tendance à être stockés puis relargués ;
- la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut entraîner une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central (notamment effet sédatif) ;
- la réduction de la fonction hépatique et donc de la métabolisation des médicaments.

**Tableau 5 : Principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique.**

| Absorption   | Distribution et transport  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la sécrétion d'acide gastrique</li> <li>- Diminution de la vitesse de vidange gastrique</li> <li>- Diminution de la motilité gastro-intestinale</li> <li>- Diminution du flux sanguin splanchnique</li> <li>- Diminution de la surface d'absorption</li> <li>- Diminution de l'efficacité des systèmes de transport actifs</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la masse corporelle</li> <li>- Diminution du compartiment hydrique</li> <li>- Augmentation de la masse grasse</li> <li>- Diminution de la masse maigre ou musculaire</li> <li>- Diminution de l'albuminémie</li> <li>- Diminution de la vascularisation tissulaire</li> </ul> |
| Métabolisme  | Excrétion rénale   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la masse hépatique</li> <li>- Diminution du flux sanguin hépatique</li> <li>- Diminution du pouvoir métabolique hépatique (surtout oxydatif ; conjugaison stable)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du flux sanguin rénal</li> <li>- Diminution de la filtration glomérulaire</li> <li>- Diminution de la sécrétion tubulaire</li> <li>- Diminution de la réabsorption tubulaire</li> </ul>  |

Le vieillissement peut aussi avoir des conséquences sur la **pharmacodynamie** des médicaments :

- le vieillissement du cœur, en particulier la perte du contingent de cellules nodales, peut entraîner une plus grande sensibilité à certains médicaments (troubles, voire blocs conductifs) ;

- la fragilité osseuse nécessite de surveiller particulièrement le risque d'hypotension orthostatique lié à certains médicaments (chutes, fractures) ;

Ces modifications physiologiques coexistent le plus souvent avec de multiples pathologies et sont aggravées par des *épisodes aigus intercurrents* (déshydratation, décompensation cardiaque, maladies infectieuses...). Ces épisodes aigus intercurrents (et leurs conséquences comme une insuffisance rénale) expliquent que même des médicaments pris depuis très longtemps peuvent être à l'origine d'un accident médicamenteux. (37)

De plus, de nombreux facteurs liés à l'âge sont susceptibles d'interférer avec l'*administration* des médicaments : la réduction des capacités physiques, les difficultés de communication, les troubles de la mémoire et de la compréhension, la baisse de l'acuité visuelle ou de l'audition, les troubles de la déglutition (risque de stagnation prolongée des médicaments dans la bouche et l'œsophage), etc. Dans certains cas, la seule solution pour éviter une mauvaise administration du traitement devient alors la prise contrôlée par un tiers. (37)

La *polypathologie*, très fréquente chez le sujet âgé, entraîne de fait une *polymédication*. Les sujets de plus de 65 ans consomment en moyenne 3,9 médicaments différents en une journée. Ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus. Les personnes vivant en institution en consomment encore plus : 5,2 médicaments en moyenne par jour. (41) Or, la polymédication favorise la survenue d'effets indésirables. Des études ont montré que ceux-ci sont plus fréquents lorsque la consommation médicamenteuse est plus importante. (37,43,44)

De même, la polypathologie, ainsi que la perte d'autonomie, entraîne une *multiplication des intervenants* (plusieurs prescripteurs, infirmiers...) susceptibles d'agir défavorablement par manque de concertation.

C'est la prise en compte de l'ensemble de ces modifications physiologiques, mais aussi socio-environnementales, qui permettra de mieux appréhender et, nous l'espérons, de réduire la survenue d'événements indésirables chez la personne âgée.

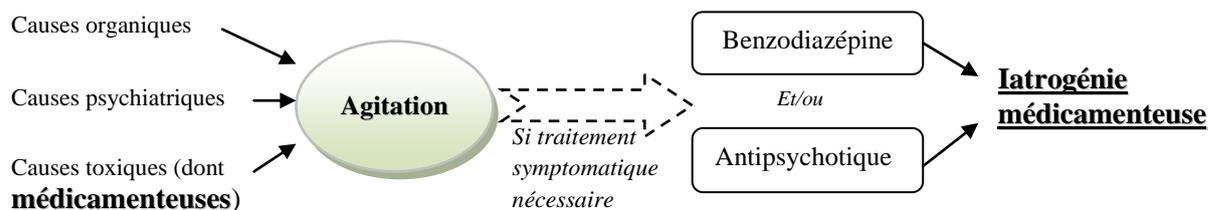
Une cause médicamenteuse doit alors être systématiquement évoquée devant toute altération de l'état de santé d'une personne âgée dont l'explication n'est pas d'emblée évidente. Les signes sont souvent peu spécifiques et peuvent se résumer à une altération de l'état général, des chutes, une perte d'autonomie ou une clinophilie. (37)

Les médicaments les plus impliqués dans l'iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé sont ceux du système cardiovasculaire (43,7 %) et les psychotropes (31,1 %). Une interaction médicamenteuse est impliquée dans 60,6 % des accidents. Moins connue, car souvent non recensée dans les enquêtes, la survenue d'un événement intercurrent aigu, le plus souvent une déshydratation, est retrouvée dans 44,2 % des cas. (41)

## **2.4 Médicaments et agitation**

A l'apparition d'une agitation aiguë chez une personne âgée, deux questions fondamentales doivent alors être posées :

- L'agitation peut-elle avoir une cause iatrogène ?
- La mise en place du traitement psychotrope peut-il être lui-même responsable d'iatrogénie ? Risque-t-il d'entraîner de nouvelles complications ?



**Figure 5 : Algorithme montrant les différents liens existant entre l'agitation et l'iatrogénie médicamenteuse.**

### **2.4.1 Les états d'agitation iatrogènes**

Les états d'agitation rentrent pleinement dans la problématique de l'iatrogénie médicamenteuse chez le patient âgé. En milieu hospitalier, les troubles neuropsychiatriques (incluant les états d'agitation, mais aussi les excès de sédation, les syndromes confusionnels) sont le type d'événement indésirable médicamenteux (EIM) le plus fréquemment rencontré, dans 27 % des cas. (45)

Les médicaments apparaissent être, en effet, une cause fréquente d'agitation apparaissant dans le cadre d'un syndrome confusionnel. Bien que le syndrome confusionnel soit généralement la conséquence d'un processus multifactoriel, et qu'il peut être difficile d'en établir fermement la cause, il est estimé que les médicaments peuvent, à eux seuls, expliquer 12 à 39 % des cas de syndrome confusionnel. (46)

Toutes les thérapeutiques sont susceptibles de créer un état confusionnel aigu, spécialement chez un patient vulnérable. (1,47) Toutefois, certaines classes sont plus fréquemment mises en cause (tableaux 1 et 2). En premier lieu, on retrouve les médicaments anticholinergiques, suivis par les benzodiazépines et les opioïdes à hautes doses. (46)

L'utilisation de **médicaments ayant une activité anticholinergique** (tableau 1) fait partie intégrante des traitements de routine de nombreuses pathologies telles que l'asthme, l'incontinence urinaire, et divers troubles psychiatriques. On estime que 20 à 50 % des sujets

âgés de 65 ans et plus ont pris au moins une fois un médicament ayant des propriétés anticholinergiques. Toutefois, les effets indésirables de ces anticholinergiques sont connus depuis longtemps, y compris les effets périphériques comme la sécheresse de la bouche et la constipation, et les effets sur le système nerveux central comme les déficits de l'attention et les hallucinations. Le système nerveux central des patients âgés est très sensible aux anticholinergiques en raison de la diminution importante des neurones et des récepteurs cholinergiques dans le cerveau, de l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, de la réduction du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale des médicaments. (48)

Environ la moitié des personnes âgées ont déjà pris des **benzodiazépines**, ce qui est 3 fois supérieure à la population générale. Les benzodiazépines peuvent entraîner comme effets indésirables, des réactions paradoxales d'agitation et d'agressivité, ainsi que des états confusionnels. (49) Un sevrage abrupt peut aussi déclencher un syndrome confusionnel. C'est une situation commune chez les patients hospitalisés. Il est donc important de bien se renseigner sur ce que le patient prend chez lui en début d'hospitalisation. (15,46)

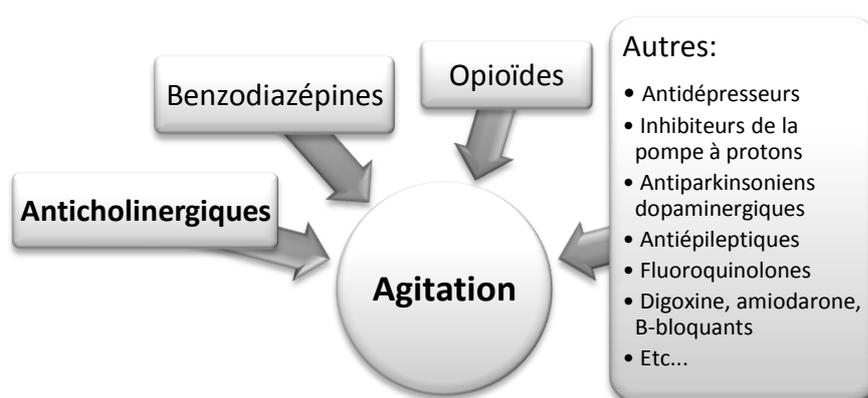
Les médicaments peuvent aussi indirectement contribuer à l'apparition du syndrome confusionnel en causant des troubles somatiques tels qu'un syndrome sérotoninergique, un syndrome malin des neuroleptiques, une rétention aiguë d'urines, un fécalome, une hypoglycémie, une déshydratation ou encore une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH). (46)

Lors de l'apparition d'un état d'agitation avec confusion chez une personne âgée, on doit systématiquement rechercher une cause iatrogène. Il faut rechercher une modification de prescription récente (addition ou suppression d'un médicament, augmentation de dosages...) ou une erreur d'administration pouvant être en cause. Il convient de ne pas négliger l'imputabilité d'une thérapeutique consommée de longue date. Une circonstance

physiopathologique en augmentant la forme sérique libre (déshydratation, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique) ou une interaction médicamenteuse peuvent rendre toxique une substance jusque là bien supportée. (1,15)

Les traitements médicamenteux du patient doivent être revus avec prudence: les médicaments non-essentiels doivent être arrêtés et les doses des médicaments nécessaires doivent être les plus basses possibles. (10,15,22) Il faut réajuster les dosages en fonction de la clairance à la créatinine du patient. Les modalités de l'arrêt devront être adaptées à la classe thérapeutique pour éviter les manifestations de sevrage (BZD,  $\beta$ -bloquants et antiparkinsoniens). (15) Une attention particulière doit être donnée aux médicaments anticholinergiques que l'on doit toujours tenter d'arrêter, quitte à les remplacer par des traitements alternatifs. (46,48)

La confusion iatrogène peut être en partie prévenue en évitant la polymédication et en adhérant à l'adage « *start low and go slow* » concernant l'induction d'un nouveau traitement. Une attention particulière est nécessaire lors de la prescription pour les patients ayant des troubles cognitifs préexistants. (47)



**Figure 6 : Principaux médicaments à l'origine d'états d'agitation**

## **2.4.2 L'iatrogénie médicamenteuse des traitements de l'agitation**

Il existe une surprescription délétère de psychotropes dans les troubles du comportement dits « productifs » – cris, agitation, agressivité, déambulation – de la personne âgée, qu'ils apparaissent au cours d'un épisode aigu de confusion ou chez les patients atteints de démence (maladie d'Alzheimer ou apparentée). Les psychotropes sont ainsi à l'origine d'une iatrogénie importante (chutes, confusions, sédation excessive, etc.), iatrogénie en grande partie évitable car plus de la moitié des traitements ne serait pas indiquée. (50)

Les psychotropes sont responsables de 31,1% des événements indésirables médicamenteux (EIM) du sujet âgé. (41) Les deux effets indésirables les plus fréquents sont les chutes et la sédation. (44)

Les effets indésirables des antipsychotiques et des benzodiazépines sont cités dans le tableau 3. Ici, nous parlerons des effets indésirables les plus à risque chez la personne âgée.

### ***2.4.2.1 Iatrogénie des antipsychotiques***

#### **Antipsychotiques et excès de mortalité :**

En 2005, une méta-analyse de la FDA a montré une augmentation de la mortalité de 1 à 2 % en valeur absolue, chez les patients âgés traités par antipsychotique atypique par rapport aux patients sans traitement antipsychotique. (51) Des études postérieures ont montré qu'il existe aussi un risque de surmortalité pour les antipsychotiques typiques. D'ailleurs, ils semblent être associés à un risque léthal supérieur par rapport aux antipsychotiques atypiques. (52,53)

Si le risque léthal supérieur des antipsychotiques typiques n'est pas prouvé, leur risque supérieur d'hospitalisation est démontré. Une étude (54) a montré que les personnes âgées

ayant pris un antipsychotique typique avaient 4 fois plus de risque d'être hospitalisées dans les 60 jours suivant la prise que les sujets ayant pris un antipsychotique atypique (OR : 3,81 [1,12-12,99]).

### **Antipsychotiques et troubles cardiaques :**

La plupart des antipsychotiques présentent des effets électrocardiographiques à type d'allongement de l'espace QT. Le principal risque associé à l'allongement de l'espace QT est la survenue de torsades de pointes, dont les complications sont la fibrillation ventriculaire, la syncope et la mort subite. Le risque de mort subite chez les patients traités par antipsychotique est 2,39 fois plus important que chez les autres. (55) Mais tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes effets sur le QT. L'Afssaps a publié une liste de 12 antipsychotiques à risque d'allongement du QT parmi lesquels figurent la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>), la cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>), la lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>), l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), le tiapride (Tiapridal<sup>®</sup>), le droperidol (Droleptan<sup>®</sup>) et l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>). (21) Ce risque de torsade de pointe est majoré par un QT long congénital, une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une bradycardie, une stimulation sympathique (agitation), une posologie élevée et la prise d'autres médicaments à risque. La prise d'antipsychotiques impose alors une surveillance de l'ECG (préalable et itératif) et des facteurs de risque. (21,56)

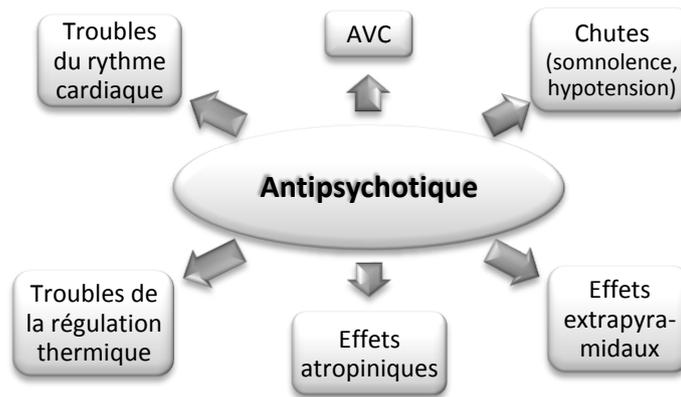
### **Antipsychotiques et accidents vasculaires cérébraux (AVC) :**

En 2004, l'Afssaps sort une information de sécurité concernant l'olanzapine et la rispéridone : chez les patients de plus de 65 ans atteints de démence traités par ces antipsychotiques, il y a une incidence 3 fois plus élevée d'AVC et une incidence 2 fois plus élevée de décès. Mais l'agence ajoute que « des risques similaires à ceux identifiés avec l'olanzapine et la rispéridone ne peuvent être exclus avec les autres antipsychotiques atypiques et classiques ». (57) En effet,

deux études (58,59) ont montré que les antipsychotiques atypiques ne sont significativement pas plus à risque d'AVC chez les personnes âgées par rapport aux antipsychotiques typiques. Néanmoins, ces études ayant porté sur des traitements supérieurs à 6-12 semaines, il est erroné de dire qu'un traitement à court terme est associé au même risque d'AVC. (11) Les antipsychotiques chez la personne âgée doivent alors être utilisés sur le plus court terme possible.

**D'autres effets indésirables** des antipsychotiques peuvent avoir des conséquences graves :

- La sédation et l'hypotension à l'origine de chutes : 1,5 fois plus de chutes que chez les sujets âgés sans antipsychotiques (60) ;
- Les effets anticholinergiques pouvant entraîner des fécalomes, des perforations digestives, des rétentions urinaires, crises aiguës de glaucome et bien sûr des syndromes confusionnels aigus ;
- Des troubles de la régulation thermique : hypothermie lors d'exposition au froid et hyperthermie en cas de chaleur (canicule) (29) ;
- Le syndrome malin des neuroleptiques : rigidité musculaire sévère, hyperthermie, troubles de la conscience et autres symptômes associés (incontinence, augmentation de la CPK, transpiration, tachycardie, hypertension, etc.) ; complication rare mais très grave (3) ;
- Bien que très désagréables et spectaculaires, les syndromes extrapyramidaux ne mettent que très exceptionnellement en jeu le pronostic vital. (61)



**Figure 7 : Evénements indésirables médicamenteux des antipsychotiques les plus à risque chez la personne âgée.**

#### **2.4.2.2 Iatrogénie des benzodiazépines**

##### **Benzodiazépines (BZD) et excès de mortalité :**

Aucun lien entre la prise de BZD et l'augmentation de la mortalité n'a été démontré chez la personne âgée. Une étude (62) a étudié ce lien chez des sujets âgés de 85 ans ou plus, et aucun résultat n'est ressorti statistiquement significatif, que ce soit pour les BZD à courte ou à longue demi-vie.

##### **Benzodiazépines (BZD) et chutes :**

Les chutes sont un problème de santé majeur chez les personnes âgées. Environ 30 % d'entre elles chutent chaque année. (60) Elles peuvent conduire à des fractures du col du fémur qui ont fréquemment comme conséquences le handicap et la mort chez les personnes âgées.

Concernant la prise de BZD, c'est la complication la plus ennuyeuse chez un sujet âgé. L'augmentation du risque de chutes est due à l'excès de sédation, à la diminution de la vigilance, aux sensations vertigineuses et à l'altération du système postural (effet myorelaxant).

L'utilisation de BZD chez le sujet âgé est associée à une augmentation de 48 % du risque de fractures du col du fémur à la suite d'une chute. (60) Au départ, les BZD à longue demi-vie étaient considérées plus à risque que les BZD à courte demi-vie, du fait du risque d'accumulation chez la personne âgée. (63) Mais ce dernier point est controversé. (60,64) La dose administrée semble être une variable plus importante que la demi-vie de la molécule. Une BZD administrée à une dose supérieure aux recommandations serait responsable de 3,4 fois plus de fractures de col du fémur. (65)

### **Benzodiazépines (BZD) et troubles cognitifs :**

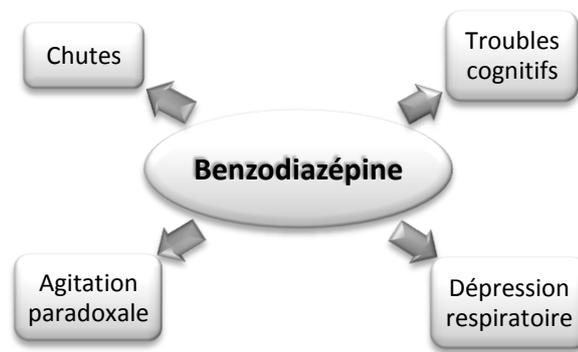
Les troubles cognitifs apparaissent dans plusieurs domaines, touchant les capacités visuo-spatiales, la vitesse de traitement de l'information, l'apprentissage verbal ainsi que les fonctions mnésiques.

Des troubles mnésiques peuvent survenir immédiatement après l'administration d'une BZD. L'amnésie, de type antérograde (oubli au fur et à mesure), est massive mais dure peu, ne laissant aucune séquelle. En règle générale, ces troubles s'atténuent voire disparaissent avec la répétition des prises. Chez le sujet âgé, les troubles cognitifs et mnésiques peuvent cependant persister malgré la répétition des prises et être à l'origine de sérieuses complications : confusion mentale, aggravation d'une détérioration intellectuelle préexistante.

Après une utilisation à long terme de BZD chez la personne âgée, les études retrouvent l'apparition de troubles cognitifs qui persistent en partie après le sevrage de la molécule. (66) Chez le sujet âgé, les BZD doivent alors être utilisées sur le plus court terme possible, notamment chez les patients déjà atteints de troubles cognitifs.

**D'autres effets indésirables** des benzodiazépines peuvent avoir des conséquences graves :

- Le risque de dépression respiratoire est augmenté chez les patients âgés et les insuffisants respiratoires (asthme, BPCO, emphysème) ;
- L'agitation paradoxale qui survient le plus souvent chez des sujets âgés ;
- Les risques d'abus, de dépendance, de sevrage et de tolérance n'apparaissent qu'après une administration de plusieurs jours ou plusieurs semaines. (67)



**Figure 8 : Evénements indésirables médicamenteux des benzodiazépines les plus à risque chez la personne âgée.**

### **3. La place du pharmacien**

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament. Garant du bon usage des médicaments, sa mission est double : participer à la réalisation des objectifs thérapeutiques et maîtriser le risque iatrogène en réduisant au maximum les erreurs médicamenteuses et en améliorant la tolérance aux traitements.

En diminuant les erreurs médicamenteuses, le pharmacien s'attache à réduire les effets indésirables médicamenteux (EIM) évitables. Concernant les états d'agitation de la personne âgée, les objectifs sont multiples : éviter au maximum les états d'agitation iatrogènes en optimisant les traitements chroniques, vérifier que la thérapeutique instaurée soit conforme aux recommandations actuelles et en assurer le suivi, etc.

Le pharmacien peut satisfaire ces objectifs au travers de trois approches :

- Les activités de pharmacie clinique ;
- Le développement d'outils d'aide à la décision ;
- La formation du personnel de santé.

#### **3.1 Les activités de pharmacie clinique**

Dans la dénomination « pharmacie clinique », il existe le terme de « clinique » qui signifie en grec « lit » : c'est donc la « pharmacie au lit du malade ». Le pharmacien clinicien doit

intégrer en même temps les propriétés pharmacologiques des médicaments et la physiopathologie du patient. Il doit se situer professionnellement entre le corps médical (établit le diagnostic et définit une stratégie thérapeutique) et le corps infirmier (dispense les soins au malade) en respectant le territoire de chacun. Le pharmacien clinicien collabore avec les autres professionnels de santé pour une meilleure prise en charge du patient. (68)

Par son expertise en pharmacologie et en pharmacothérapie, notamment gériatriques, le pharmacien clinicien peut être d'une grande aide dans la prévention des erreurs médicamenteuses (EM) chez le sujet âgé. De nombreux travaux ont mis en évidence l'impact de ses actions en matière de réduction des EM avec un effet clinique prouvé en matière de réduction des durées d'hospitalisation, de taux de réadmission et de réduction de la mortalité. (38)

Le pharmacien clinicien peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse.

### **3.1.1 Etablissement de l'historique médicamenteux**

L'iatrogénie médicamenteuse est responsable d'une hospitalisation dans près d'un cas sur dix. L'analyse de l'historique médicamenteux intégrée dans la démarche diagnostique permet alors de rechercher activement une cause iatrogène d'hospitalisation. (38)

Pourtant, l'historique médicamenteux à disposition des médecins est rarement de bonne qualité. On trouve souvent (76 %) des divergences entre ce que le patient prend et ce qu'il est censé prendre selon son dossier médical : dans 51 % des cas le patient prend des médicaments qui ne sont pas enregistrés dans le dossier médical ; le patient ne prend pas des médicaments enregistrés dans 29 % des cas ; ou il y a des différences de dosages (20 %). (43)

Un historique médicamenteux mal renseigné, outre le fait qu'il peut masquer la cause iatrogène d'une pathologie, génère des EM : erreurs de prescription, interactions médicamenteuses, etc. La revue de la littérature par Tam *et al.* (69) montre l'importance des erreurs de prescription à l'admission des patients, appréciées par les différences entre le traitement prescrit à l'hôpital et le traitement reçu par le patient avant l'hospitalisation. En fonction des études, ils ont estimé le nombre de patients présentant une erreur de prescription à l'admission entre 10 et 67 %. De plus, il a été estimé que, dans 38,6 % des cas, ces discordances pouvaient potentiellement causer un inconfort ou une aggravation clinique modérés à graves. (70)

Il est donc important de sécuriser la prescription médicamenteuse aux points de transition dans le processus de soins (admission à l'hôpital, transferts entre services, sortie). Cette démarche s'appelle la « réconciliation médicamenteuse ». Elle s'appuie sur un protocole qui consiste à réaliser un bilan comparatif des médicaments prescrits. Par exemple, à l'admission, on recueille les traitements ambulatoires du patient (prescrits et automédication). Cette liste sera comparée à l'ordonnance d'admission permettant d'identifier d'éventuelles divergences et de les corriger si nécessaire. Le développement de la « réconciliation médicamenteuse » est soutenu par le projet « High 5s » de l'OMS, coordonné en France par l'HAS. (71)

Le pharmacien est le professionnel de santé qui possède la meilleure connaissance des médicaments et peut suppléer le médecin et les infirmières dans cette activité. Nester et Hale (72) ont montré que l'historique médicamenteux assuré par un pharmacien clinicien était plus complet et plus précis que lorsqu'il était réalisé par une infirmière. Bond et Raehl (73) ont ainsi pu mettre en évidence que la réalisation d'un historique médicamenteux par un pharmacien à l'admission était associée à une réduction de la mortalité, probablement en raison de la mise en évidence précoce des EM et donc leur prise en charge plus rapide.

### **3.1.2 La validation pharmaceutique : analyse des prescriptions et interventions pharmaceutiques**

C'est l'activité quotidienne principale du pharmacien. Lors de l'analyse, il doit vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration et, le cas échéant, faire des propositions argumentées dans le cadre d'« interventions pharmaceutiques ». Ainsi, le pharmacien doit avoir une bonne connaissance des situations les plus susceptibles d'entraîner des événements indésirables médicamenteux pour cibler ses actions.

Cette activité qui permet l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses s'accompagne d'un impact en matière de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse. Dans une étude, il a été montré que les interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'analyse d'ordonnance étaient jugées cliniquement significatives par deux médecins indépendants dans 72 % des cas. (38)

Hanlon *et al.* (74) montrent un déclin supérieur des prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée avec l'intervention d'un pharmacien (28 % contre seulement 5 % dans le groupe témoin).

Zermansky *et al.* (75) ont évalué l'impact de l'intervention en institution d'un pharmacien qui analyse les prescriptions et donne une opinion pharmaceutique si nécessaire. Dans cette étude, les médecins ont accepté 75,6 % des recommandations pharmaceutiques et 76,6 % d'entre elles ont été mises en œuvre. Une diminution significative du nombre moyen de chutes par résident a été retrouvée par rapport au groupe témoins (0,8 vs. 1,3).

### 3.1.3 La présence du pharmacien clinicien dans les services

Dans ce mode d'organisation, le pharmacien clinicien joue un véritable rôle de « copilote » dans la mise en place et le suivi de la stratégie thérapeutique médicamenteuse car il peut aider le médecin au moment de la prise de décision thérapeutique. De plus, il a été montré que l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs est meilleure dans le cas d'une présence pharmaceutique suivie et quotidienne que dans le cas d'une présence pharmaceutique hebdomadaire. (38)

Leape *et al.* (76) ont mis en évidence que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de réduire le taux d'EM de 66 %. Selon une méthodologie semblable, Kucukarslan *et al.* (77) ont montré des résultats similaires dans une unité de médecine. La participation du pharmacien clinicien à la visite médicale a permis de réduire le taux d'EM de 78 %. Selon ces 2 études, le rôle du pharmacien durant la visite médicale est : de clarifier les prescriptions médicamenteuses, de fournir des informations sur les médicaments, de recommander des thérapies alternatives, d'identifier les interactions médicamenteuses et les contre-indications physiopathologiques, d'approuver l'utilisation d'un médicament hors AMM, et d'identifier les événements indésirables médicamenteux (EIM).

Plusieurs études ont également montré que l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein de l'équipe médicale permet de réduire la durée d'hospitalisation des malades (réduction de 1,3 jour en moyenne), voire même la mortalité en service de réanimation. (38,73)

En France, plusieurs travaux ont également mis en évidence l'impact de la participation du pharmacien clinicien à la visite des médecins. Une étude (78) a montré que l'impact clinique des opinions pharmaceutiques au CHU de Grenoble était significatif (augmentation de l'efficacité du traitement, de la sécurité du patient, de la qualité de vie) dans 65 % des cas et

très significatif (évitements d'un dysfonctionnement organique, d'une surveillance médicale intensive, d'une séquelle irréversible) dans 22 % des cas.

En service de gériatrie, deux études (79,80) ont montré l'intérêt de la présence d'un pharmacien dans l'unité de soins. Avec une présence d'une seule demi-journée par semaine, le nombre d'interventions pharmaceutiques a ainsi été multiplié par cinq, et le pourcentage d'imprécisions de prescription (posologie, nom, forme, dosage, début et arrêt de traitement) divisé par trois. L'efficacité de ces interventions s'est traduite par une augmentation notable des modifications de la prescription (passage de 20 à 80 % de modification). (80)

### **3.1.4 La pharmacie clinique à l'officine**

D'après les bons résultats obtenus dans les études conduites en milieu hospitalier, on peut aisément poser l'hypothèse que le développement de la pharmacie clinique à l'officine apporterait aussi un gain important en matière de réduction des erreurs médicamenteuses (EM), notamment chez la personne âgée.

Les objectifs en officine sont les mêmes qu'en milieu hospitalier : établissement d'un historique médicamenteux de qualité ; validation pharmaceutique des ordonnances ; rédaction d'opinions pharmaceutiques à l'attention des prescripteurs, du personnel soignant, du patient ou de sa représentation ; etc. Cependant, ces activités doivent être adaptées à l'exercice officinal, ainsi qu'aux différents types de structures. L'organisation diffère selon la taille de l'entreprise. Dans une petite pharmacie, rurale ou de quartier, il n'y a que quelques salariés qui doivent gérer l'ensemble des activités de back-office (gestion, tiers-payant, commandes, etc.) et de front-office (comptoir). Au contraire, dans une grande pharmacie de centre commercial ou de centre ville, les salariés sont plus nombreux et de qualifications diverses (secrétaires, aides-préparateurs, vendeurs en parapharmacie, plusieurs pharmaciens, etc.). Les activités de

back-office sont alors essentiellement exécutées par le personnel non pharmacien, ce qui permet aux pharmaciens de se consacrer au patient. Ils ont ainsi plus de disponibilités pour développer les activités de pharmacie clinique.

Concernant les états d'agitation de la personne âgée, bien qu'ils nécessitent une hospitalisation, le pharmacien d'officine peut agir en amont. L'étiologie médicamenteuse n'étant pas négligeable chez les personnes âgées agitées, une bonne connaissance des médicaments pouvant induire des états d'agitation peut diminuer l'incidence de ce symptôme et ainsi éviter des hospitalisations. En ambulatoire, les troubles neuropsychiatriques constituent tout de même 8,6 % des EIM évitables. (81)

La validation pharmaceutique doit également inclure l'automédication. De nombreux médicaments disponibles sans ordonnance peuvent être à l'origine d'un état d'agitation aiguë : métopimazine (Vogalib<sup>®</sup>), doxylamine (Donormyl<sup>®</sup>), cétirizine, oxomémazine (Toplexil<sup>®</sup>), pantoprazole (Pantozol control<sup>®</sup>), codéine (Néo-Codion<sup>®</sup>, Codoliprane<sup>®</sup> ...), etc.

## **3.2 Le développement d'outils d'aide à la décision**

### **3.2.1 Les listes de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé**

Le prescripteur est souvent démuné lors de la prescription d'un médicament chez un sujet âgé. Les essais cliniques, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), n'incluent pas assez de sujets âgés de plus de 75 ans. De plus, les sujets âgés inclus ne sont généralement ni polyopathologiques, ni polymédiqués et ne reflètent donc pas la population gériatrique. Il est alors difficile pour le prescripteur d'extrapoler les résultats des essais

cliniques à la pratique médicale courante. Ce point a pourtant fait l'objet de recommandations internationales communes à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon dès 1993, mais leur application reste encore aujourd'hui limitée. (41)

Plusieurs groupes de travail ont alors élaboré des listes de « médicaments potentiellement inappropriés » (MPI) chez les personnes âgées. Ce sont des médicaments qui ont un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres.

Beers (USA) fut le premier auteur à publier une telle liste en 1991, qui fut remise à jour en 1997 et 2002. La dernière version (Annexe 3) contient 48 médicaments dont la prescription n'est pas souhaitée chez le sujet âgé : 28 ne devant pas être prescrits quelque soit l'état clinique du patient et 20 étant contre-indiqués en présence de comorbidités définies. (82)

En 2007, un consensus d'experts français (Laroche *et al.*) propose une nouvelle liste de MPI aux personnes âgées en tenant compte des spécificités françaises (disponibilités des médicaments, pratiques médicales, etc.). Cette liste (Annexe 4) contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes thérapeutiques potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières. Elle propose en plus des alternatives thérapeutiques. (83)

En 2008, un groupe de gériatres irlandais a développé un nouvel outil. (84) Il est, lui aussi, constitué d'une liste de MPI appelée STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions), mais il y a en plus une deuxième liste, cette fois-ci positive. La liste START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) est constituée de traitements qui devraient être prescrits chez la personne âgée dans certaines situations. (Annexe 5)

Les critères d'ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders) forment une liste de différents indicateurs de qualité dans la dispensation des soins, dont les traitements pharmacologiques ne constituent qu'une seule partie du sujet : 68 indicateurs (29 %) se réfèrent à la médication. La plupart des indicateurs sont constitués selon le même principe: IF, THEN, UNLESS. Si (if)

une certaine situation clinique se présente, alors (then) un traitement médical spécifique s'impose, excepté (unless) dans certains cas. On retrouve aussi des indicateurs avec ALL (tous). Par exemple : « *Toutes (all) les personnes âgées vulnérables ne doivent pas se voir prescrire un médicament ayant un puissant effet anticholinergique si des alternatives sont disponibles.* » (85)

Le tableau 6 répertorie ce que préconise chaque outil sur l'utilisation des traitements de l'agitation chez le sujet âgé.

Les listes de prescriptions inappropriées chez le sujet âgé varient sensiblement entre elles.

Néanmoins, elles s'accordent sur les grandes lignes :

- Les benzodiazépines à longue demi-vie (supérieure à 20h) sont à proscrire. Le risque d'accumulation et de surdosage est trop important : les benzodiazépines sont des molécules liposolubles dont la demi-vie est prolongée chez le sujet âgé à cause de l'accumulation dans la masse grasse qui augmente avec l'âge. (46)
- Les benzodiazépines à courte demi-vie peuvent être utilisées en respectant une dose inférieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune.
- L'hydroxyzine doit être évitée à cause des effets anticholinergiques marqués chez le sujet âgé. Les antipsychotiques phénothiaziniques sont à éviter pour la même raison. De façon générale, toutes les listes préconisent d'éviter les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques.
- Les autres antipsychotiques ne sont à proscrire qu'en cas de comorbidités associées (selon la molécule : épilepsie, maladie de Parkinson, démence, obésité).

|  |                                 | Critères de Beers (version 2002), USA (82)  |   | Laroche (2007), France (83)   |   | ACOVE (2001), USA (85)   |  | STOPP (2008), Irlande (84)  |   |
|--|---------------------------------|---|---|---|---|--|--|---|---|
|  |                                 | Chez toutes les personnes de plus de 65 ans                                       | Selon les comorbidités  | Chez toutes les personnes de plus de 75 ans   | Selon les comorbidités  | Chez toutes les personnes âgées  | Selon les comorbidités                                 | Chez toutes les personnes de plus de 65 ans                               | Selon les comorbidités                      |
| Meprobamate (Equanil)                                      |                                 | XXX   |   |   |   |  |  |   |   |
| BZD à courte demi-vie                                      | lorazepam                       | XXX (plus de 3mg)   | XXX (si syncopes et chutes, si dépression en utilisation à long terme)                        | XXX (plus de 3mg)   | XXX (si démence)  |  |  |   |   |
|  | oxazepam                        | XXX (plus de 60mg)  |   | XXX (plus de 60mg)  |   |  |  |   |   |
|  | alprazolam                      | XXX (plus de 2mg)   |   | XXX (plus de 2mg)   |   |  |  |   |   |
|  | temazepam                       | XXX (plus de 15mg)  |   | XXX (plus de 15mg)  |   |  |  |   |   |
|  | triazolam                       | XXX (plus de 0,25mg)  |   | XXX (plus de 0,25mg)  |   |  |  |   |   |
|  | clotiazepam                     | ?   |   | XXX (plus de 5mg)   |   |  |  |   |   |
|  | loprazolam                      | ?   |   | XXX (plus de 0,5mg)   |   |  |  |   |   |
|  | lormétazepam                    | ?   |   | XXX (plus de 0,5mg)   |   |  |  |   |   |
| BZD à longue demi-vie: diazepam, clorazepate               |                                 | XXX   | XXX (si BPCO et incontinence, si dépression en utilisation à long terme)                      | XXX   | XXX (si démence)  |  |  | XXX (si traitement supérieur à un mois)                                   |   |
| Antihistaminiques anticholinergiques: hydroxyzine (Atarax) |                                 | XXX   | XXX (si obstruction vésicale, incontinence, déficience cognitive et X constipation chronique) | XXX (aussi association de médicaments anticholinergiques)   | XXX (si rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique, glaucome à angle fermé, constipation chronique et démence) | Pas de médicament avec un puissant effet anticholinergique si une alternative est disponible | Si démence, chutes, perte de poids (diminue l'appétit) | XXX (traitement supérieur à une semaine)                                  |   |
| Barbituriques  |                                 | XXX (sauf le phénobarbital) sauf s'ils sont utilisés pour traiter des convulsions | XXX (si déficience cognitive)   | <i>Car plus/peu utilisés en France</i>  |   | Sauf s'ils sont utilisés pour traiter des convulsions  |  |   |   |
| Antipsychotiques de 1ère génération                        | Phénothiazines                  |   | XXX (si convulsions ou épilepsies)  | XXX (si maladie de Parkinson)   | XXX (anticholinergiques)  | XXX (si démence, sauf olanzapine et rispéridone)   | <i>Idem Atarax</i>                                     | XXX (si utilisé en tant qu'hypnotique pour un durée supérieure à un mois) | XXX (si épilepsies ou maladie de Parkinson) |
|  | Chlorpromazine (phénothiazines) |   |   |   |   |  |  |   |   |
|  | Autres AP de 1ère génération    |   |   |   |   |  |  |   |   |
| Antipsychotiques de 2ème génération                        | Clozapine                       |   | XXX (si convulsions ou épilepsies)  |   |   |  |  |   | XXX (si maladie de Parkinson)               |
|  | Olanzapine                      |   | X (si obésité)  |   |   |  |  |   |   |
| Autres   |                                 |   |   | XXX Association de : 2 (ou plus) BZD ou apparentés, 2 (ou plus) antipsychotiques, 2 (ou plus) anticholinergiques. Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques. |   | Si un patient est sous contention, alors on doit aussi allier une autre méthode de soins.    |  |   |   |

**Tableau 6 :** Les différentes listes de prescriptions inappropriées chez le sujet âgé concernant les traitements de l'agitation. (XXX : à éviter fortement ; X : à éviter si possible)

Il existe une forte prévalence de sujet âgé recevant au moins un médicament potentiellement inapproprié. Ils sont 21,7 %. (41) Chez les personnes institutionnalisées, le taux de prescriptions potentiellement inappropriées est beaucoup plus élevé et avoisine les 50 %. (86)

A titre d'exemple, les benzodiazépines à demi-vie longue ne devraient pas être prescrites chez le sujet âgé. Pourtant, dans l'étude française 3C, 9,2 % en prenaient. Idem pour les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (6,4 %). (87)

Le développement de listes de MPI, notamment par des pharmaciens, permet de constituer des outils pour aider à la prescription dans les populations gériatriques.

Ces listes peuvent être utilisées comme un référentiel de prescription en pratique clinique gériatrique. C'est une aide pour les prescripteurs, les incitant à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils veulent prescrire. La diffusion de ces listes peut être utile auprès de tous les médecins amenés à prendre en charge une personne âgée : médecins généralistes, gériatres ou autres spécialistes. (83)

Ces listes peuvent constituer un support d'aide à la prescription pour les médecins, mais peuvent aussi aider les pharmaciens à mieux détecter les erreurs médicamenteuses de prescription. Une étude (88) montre que les pharmaciens qui utilisaient une liste de MPI détectaient plus d'erreurs médicamenteuses que les autres (3,4 vs 3).

### **3.2.2 Les outils informatiques d'aide à la décision : l'informatisation des listes**

Les listes de MPI peuvent être intégrées à un logiciel de prescription ou de dispensation (hôpital et ville). L'avantage de ce système est que les alertes apparaissent automatiquement lors de la prescription d'un médicament inapproprié par le médecin ou lors de la dispensation du médicament par le pharmacien, contrairement aux listes de MPI en elles-mêmes qui nécessitent un effort du professionnel qui doit les consulter ou les avoir en tête. D'ailleurs, une méta-analyse (89) a montré que les outils d'aide à la décision fonctionnant automatiquement sont beaucoup plus efficaces que les outils nécessitant une activation par l'utilisateur (73 % vs 47 %).

Ce genre d'outil informatique d'aide à la décision peut émettre une alerte lorsqu'un médicament potentiellement inapproprié est prescrit, mais aussi en cas de mauvais dosages, de mauvaises fréquences d'administration, d'interactions médicamenteuses ou lorsque le suivi thérapeutique doit être renforcé. (81,90)

Les outils informatiques d'aide à la décision améliorent la pratique du prescripteur dans 64 % des cas. (89) Une étude (91) a montré qu'un système très simple (proposition d'une dose, alerte des interactions et des risques d'allergies les plus sévères, et obligation du prescripteur d'indiquer la voie et la fréquence d'administration) réduit déjà de 55 % les erreurs médicamenteuses graves et de 17 % (non significatif) les événements indésirables médicamenteux.

Une seule étude a été faite sur la mise en œuvre d'un outil informatique d'aide à la prescription de psychotropes chez les personnes âgées. (92) Après la mise en place de cet outil, le taux de prescriptions de psychotropes conformes aux recommandations est passé de 19 % à 29 %. L'étude a aussi montré que le nombre de chutes était significativement plus bas (- 50 %) en utilisant l'outil informatique. C'est une étude importante car c'est une des

premières à montrer qu'un système de prescription informatisé qui contient des supports de décisions spécifiques à la population gériatrique peut améliorer la prescription et conduire à une réduction significative des chutes à l'hôpital.

### **3.3 La formation des personnels de santé**

Le manque de connaissances en pharmacothérapie gériatrique est à l'origine de l'incidence des prescriptions inappropriées chez la personne âgée. Ainsi, le patient âgé peut recevoir la même thérapeutique qu'un patient jeune, sans que soient prises en compte les modifications physiologiques et socio-environnementales du vieillissement. Au contraire, certains médecins hésitent, ou renoncent, à prescrire un médicament ou à augmenter une dose parce que le patient est âgé : c'est ce que l'on appelle l'âgisme. (90) Concernant les psychotropes, on rencontre le plus souvent le premier cas de figure.

L'approche éducationnelle est alors légitimement un moyen à mettre en œuvre pour tenter de diminuer la prescription inappropriée chez le sujet âgé. La formation doit s'initier pendant le cursus universitaire des professionnels de santé et se poursuivre tout au long de leur carrière par la mise en place d'une formation continue.

Cette formation continue peut être passive (diffusion de documents imprimés, cours didacticiels...) ou plus interactive (conférences dispensées par des médecins ou des pharmaciens, évaluation des pratiques professionnelles (EPP)...). Des restitutions d'acquisition des connaissances peuvent être ajoutées pour en renforcer l'effet. Les approches personnalisées, interactives et multidisciplinaires sont susceptibles d'être mieux suivies, et donc plus efficaces que les formations passives. (90)

Concernant le sujet de cette thèse, des formations faites par des pharmaciens, mais aussi par des gériatres et des psychiatres, devraient être mises en place auprès des personnels de santé (médecins, infirmières, etc.) étant amenés à prendre en charge des patients âgés. Les sujets à aborder sont : la pharmacothérapie gériatrique, les états d'agitation du sujet âgé et leur prise en charge, l'utilisation des psychotropes chez le sujet âgé, etc.

Plusieurs études ont été menées sur la mise en place de formations auprès des personnels de santé à propos de l'utilisation de psychotropes chez les sujets âgés. Elles ont donné des résultats positifs en montrant une amélioration de la qualité de prescription. (45)

Avorn *et al.* (93) ont examiné l'impact d'une intervention éducative sur l'utilisation des psychotropes en milieu institutionnel. L'intervention a consisté en une formation conduite par un pharmacien clinicien sur les principes de la psychopharmacologie gériatrique, au profit de médecins, d'infirmières et d'aides-soignants. L'utilisation de médicaments antipsychotiques a été interrompue chez plus de résidents dans les services ayant bénéficié de l'intervention que dans les services témoins (32 % vs. 14 %). On retrouve des chiffres comparables pour l'arrêt des benzodiazépines à longue demi-vie (20 % vs. 9 %) et des antihistaminiques sédatifs (45 % vs. 21 %). Globalement, les prescriptions de psychotropes inappropriées diminuent significativement (21 % vs. 8 %).

Une autre étude (94) a montré une diminution de 72 % (contre 13 % dans le groupe contrôle) de l'utilisation d'antipsychotiques après l'intervention éducative, sans entraîner une augmentation des troubles psycho-comportementaux. Celle-ci a même entraîné une diminution de l'utilisation de la contention physique (36 % vs. 5 %).

Enfin, une dernière étude (95) montre l'impact d'un programme de sensibilisation conduit par un pharmacien en milieu institutionnel sur l'utilisation des psychotropes : les prescriptions d'antipsychotiques ont diminué de 19 % tandis que celles de benzodiazépines ont diminué de 37 %.

Un effort éducationnel concernant l'utilisation optimale des médicaments psychotropes chez les personnes âgées fragiles est donc essentiel et son efficacité est prouvée. (45)

Les pharmaciens devraient s'intégrer dans une politique plus globale de diminution de l'iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées. Dans le cadre d'une approche multidisciplinaire, ils entrent dans la composition d'une équipe de médecine gériatrique qui met en commun les connaissances de nombreux professionnels de santé (gériatres, psychiatres, pharmaciens, infirmières, etc.). (90) Cette approche multidisciplinaire a aussi donné naissance aux équipes mobiles gériatriques qui véhiculent les messages adaptés dans des unités de soins non spécialisées. En effet, la prise en charge des sujets âgés est spécifique ; ils sont pourtant majoritairement hospitalisés dans des services non gériatriques.

Les pharmaciens, qui fournissent des garanties importantes pour les patients âgés, restent une ressource encore aujourd'hui sous-utilisée. De plus, pour améliorer la prescription de psychotropes chez le sujet âgé, le pharmacien peut participer à la formation des praticiens et au développement d'outils informatiques prenant en compte les recommandations actuelles.

(92)

## **4. Discussion**

La prescription médicamenteuse chez la personne âgée est difficile dans la pratique médicale quotidienne car tout concourt à favoriser le risque iatrogène : modifications physiologiques, dégradation de la fonction rénale, comorbidités, modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, polymédication, interactions médicamenteuses, interactions médicament-pathologie, etc. Le choix du médicament le mieux adapté à une personne âgée est primordial pour obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque d'une thérapeutique médicamenteuse à un moment donné. La prise en charge de l'agitation illustre cette complexité médicamenteuse, tout d'abord lors du **diagnostic** et de l'**évaluation** de l'agitation, mais aussi dans le **choix de la meilleure prise en charge** par un défaut d'études « basées sur les preuves ».

Dans le cadre des états d'agitation de la personne âgée, poser le bon **diagnostic** est une première difficulté, du fait que l'agitation elle-même est un état mal défini.

Dans la littérature, la distinction entre « l'état d'agitation aiguë » et « le syndrome confusionnel aigu » (appelé « delirium » dans la littérature internationale) est rarement bien établie, notamment chez la personne âgée où une grande proportion d'états d'agitation est due au développement d'un syndrome confusionnel aigu. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'agitation est un symptôme non spécifique, pouvant apparaître lors de nombreuses pathologies. En revanche, le syndrome confusionnel aigu est, comme son nom l'indique, un véritable syndrome bien défini, autant dans le DMS-IV (APA) que dans le CIM-10 (OMS), par des critères diagnostiques (Annexe 6). (3,13)

Il existe cependant différents sous-types de syndrome confusionnel aigu : (96)

- l'hyperactif, que l'on retrouve dans 46,5 % des cas, est caractérisé par de l'agitation et une labilité émotionnelle.
- l'hypoactif est caractérisé par un repli, un émoussement affectif, de l'apathie, de la léthargie et une réactivité diminuée. Le syndrome confusionnel, dans ce cas-là, n'est accompagné d'aucune sorte d'agitation. Ce sous-type est retrouvé dans 26,2 % des cas, mais on estime que ce pourcentage est sous-estimé car le syndrome confusionnel hypoactif peut passer inaperçu.
- dans 27,3 % des cas, on retrouve un état mixte oscillant entre les 2 sous-types.

Tous les syndromes confusionnels ne donnent pas des états d'agitation. De même, chez les personnes âgées, les états d'agitation sont souvent dus à un syndrome confusionnel (suite à une cause organique ou toxique), mais pas toujours (démence, troubles psychiatriques, etc.).

L'agitation est aussi à distinguer de l'hyperactivité où la motricité est orientée vers un but. Un autre diagnostic différentiel de l'agitation est l'akathisie. C'est une impatience motrice prédominant au niveau des membres inférieurs qui se traduit par une incapacité à rester assis et une nécessité compulsive de se déplacer. C'est un effet indésirable courant des antipsychotiques typiques qui est souvent confondu, à tort, avec une agitation réfractaire au traitement. Cela conduit alors à une augmentation des doses qui exacerbe l'akathisie, dose-dépendante. (14,61)

Une fois l'état d'agitation bien défini, son **évaluation** reste à améliorer. Il n'existe, pour ainsi dire, pas d'échelles (ou de scores) spécifiques de l'évaluation de la gravité des états d'agitation.

La seule échelle spécifique des manifestations d'agitation est la CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) qui a été développée pour les personnes âgées vivant en institution. Elle

prend en compte l'agitation de la personne âgée sous toutes ses formes : physique ou psychique, liée à une agressivité ou non. Le NPI (Inventaire Neuropsychiatrique) n'est pas spécifique de l'agitation. Il évalue l'ensemble des troubles psycho-comportementaux chez les patients souffrant de démence. L'utilisation de ces 2 échelles chez une population plus étendue (non institutionnalisée, non démente) peut être envisagée sans pour autant être validée. (17)

En l'absence d'une échelle spécifique de l'agitation utilisable universellement dans toutes les populations, d'autres échelles sont utilisées selon les situations : la CAM (Confusion Assessment Method) est utilisée dans le cadre d'un syndrome confusionnel aigu (15) ; le MMSE (Mini-Mental State Examination) évalue les troubles cognitifs de la démence et du syndrome confusionnel aigu (20) ; l'OAS (Overt Aggression Scale) est une échelle qui ne prend en compte que l'agitation agressive (7) ; la RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) concerne les patients en réanimation (28) ; etc.

Mais le principal problème, concernant les échelles d'évaluation, reste leur faible utilisation en routine. On leur reproche de prendre du temps dans une situation qui nécessite souvent d'aller vite. De plus, l'utilisation de ces échelles requiert des formations. A part dans des services particuliers (réanimation, gériatrie, psychiatrie...), les professionnels de santé ne sont pas sensibilisés à l'existence et à l'intérêt de ces échelles.

Le développement d'une échelle (ou d'un score) qui évaluerait spécifiquement la gravité d'un état d'agitation dans n'importe quelle situation permettrait de suivre l'évolution du symptôme, avec ou sans traitement, même en cas d'étiologie inconnue. Cette échelle doit avoir une bonne sensibilité, une bonne spécificité et une bonne concordance inter-observateur. Elle doit aussi être simple et rapide d'utilisation.

Le **choix de la prise en charge** la plus appropriée n'est pas aisé non plus. Comme nous l'avons déjà évoqué, les recommandations sur ce sujet, essentiellement basées sur des opinions

d'experts, prônent une grande diversité de pratiques par manque d'études de niveau de preuve élevé. La plupart des études ont des défauts méthodologiques (échantillon de trop petite taille, pas d'essai contrôlé par un placebo, pas d'essai en aveugle, manque de randomisation, etc.).

(11) Cependant les états d'agitation sont difficiles à étudier dans les règles de l'art. L'obstacle majeur à l'utilisation d'un essai contrôlé par un placebo réside dans l'obligation de fournir des soins aux patients sévèrement agités qui se mettent en danger, ainsi que les personnes environnantes. (32) De plus, on peut distinguer deux périodes diamétralement opposées en terme d'essais cliniques sur les médicaments de l'agitation : (2)

- Durant la période des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, les études étaient souvent faites sans le consentement du patient. Cela permettait d'inclure dans les études même les patients les plus sévères. Le diagnostic étant souvent obtenu après le traitement, les études contenaient une population avec une grande variété d'étiologies. Ainsi, ces études favorisaient les médicaments actifs non spécifiquement sur l'agitation, quelque soit la sévérité : les benzodiazépines étaient alors préférées aux antipsychotiques.
- De nos jours, les règles d'éthiques se sont durcies. Les patients doivent obligatoirement donner leur consentement pour participer à une étude, et cela pose la question de la généralisation des découvertes aux patients non-coopérants, souvent agités plus sévèrement. De plus, la FDA n'a pas approuvé le concept d'agitation comme un syndrome survenant avec des étiologies variables. Les études doivent donc sélectionner des populations homogènes (schizophrénie, manie, delirium tremens, etc.), et toutes les personnes dont l'étiologie est différente, non déterminée ou multiple sont exclues. Ainsi, l'efficacité des nouvelles molécules ne peut pas être généralisée aux autres situations. On donne alors beaucoup plus d'importance à l'évaluation médicale et psychiatrique puisque le traitement est spécifique de l'étiologie. Mais que donner quand un traitement doit être entrepris alors que le diagnostic n'a pas encore été posé ou que les étiologies semblent multiples ?

Chez les personnes âgées, un bon niveau de preuves est encore plus difficile à atteindre. Les essais cliniques excluent généralement les sujets âgés et/ou fragiles, et même si un essai est ciblé sur la personne âgée, les sujets inclus sont hautement sélectionnés (absence de sujets polypathologiques polymédiqués). (90) Les résultats de ces essais ne peuvent donc pas se généraliser à l'ensemble de la population gériatrique. Bien que les autorités recommandent le recrutement d'un nombre significatif de personnes âgées dans les essais cliniques, elles restent largement sous-représentées dans la plupart des cas pour des raisons méthodologiques (éviter les biais induits par une population hétérogène), de sécurité (à un stade de connaissances faibles, il pourrait être dangereux d'inclure des patients ayant des facteurs de comorbidités) et éthiques (l'obtention d'un consentement éclairé par la personne âgée elle-même peut être discutable, notamment en cas de démence). (97) Or, l'étude de médicaments auprès des personnes âgées s'avère nécessaire, puisque l'efficacité et la sécurité des thérapies, et ainsi le rapport bénéfice-risque, peuvent varier de manière très significative par rapport à des patients plus jeunes. (98) Un autre avantage à la conduite d'essais cliniques chez la personne âgée serait de déterminer le dosage optimal à recommander chez cette population.

Malgré les difficultés, il est nécessaire de multiplier les études de bon niveau méthodologique sur les états d'agitation, notamment de la personne âgée, pour permettre de se rapprocher d'une médecine « basée sur les preuves ». On parviendrait ainsi à atteindre un consensus de niveau de preuve élevé pour les recommandations en pratique clinique. Pour l'instant, seule l'utilisation d'une benzodiazépine dans le syndrome de sevrage alcoolique a atteint un niveau de preuve de grade A.

La prise en charge des états d'agitation de la personne âgée n'est pas encadrée par des recommandations faisant l'objet d'un consensus. La qualité des connaissances des

professionnels de santé sur le sujet prend alors de l'importance. Les principaux acteurs sont les médecins, qui sont responsables du diagnostic et de la prescription du traitement, mais aussi les **pharmaciens**, dont le développement apporte un intérêt dans la sécurité des thérapies. L'utilisation de **listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI)** dans le cadre d'un **outil informatique d'aide à la décision** et la **formation des personnels de santé** permettent l'amélioration des pratiques professionnelles.

Le **pharmacien** a un rôle essentiel à jouer concernant les états d'agitation de la personne âgée, notamment à cause de l'importance des étiologies médicamenteuses et des risques liés aux thérapies instaurées (antipsychotiques, benzodiazépines).

Nous avons précédemment déterminé que le développement de pharmaciens cliniciens est un bon moyen pour diminuer l'iatrogénie à l'hôpital. Mais pour que leurs interventions soient pertinentes, plusieurs dispositions sont requises. Les praticiens doivent accéder aux dossiers cliniques complets des patients pour connaître les indications, les comorbidités et l'historique médicamenteux. L'acceptation des interventions est améliorée par le développement de collaborations avec le corps médical. La présence du pharmacien dans le service est un bon moyen d'y parvenir.

Que ce soit à l'hôpital ou en ville, les objectifs des pharmaciens pour optimiser la prescription chez le sujet âgé sont les mêmes. Néanmoins, les moyens pour y parvenir sont différents en officine et peuvent être variables d'une officine à une autre. En premier lieu, la taille de la structure conditionne l'organisation fonctionnelle de la pharmacie et les activités que l'on peut y développer. Dans une grosse structure, la présence de plusieurs pharmaciens permet de mettre en place une spécialisation. Il pourrait être intéressant de créer des pharmaciens référents pour les populations sensibles, notamment les personnes âgées, qui auraient reçu une formation spécifique en pharmacothérapie gériatrique. Les pharmacies

intervenant dans les établissements pour personnes âgées sont aussi concernées par cette démarche. En deuxième lieu, pour améliorer la prise en charge des personnes âgées, les pharmacies devraient avoir à disposition des ouvrages de référence en pharmacothérapie gériatrique. En troisième lieu, le pharmacien d'officine, ne disposant pas d'un accès au dossier médical du patient, doit aller à la recherche des informations utiles à une validation pharmaceutique de qualité. Il doit solliciter le patient pour obtenir des renseignements complémentaires (antécédents, résultats biologiques, etc.). Le développement des « rendez-vous pharmaceutiques » et du dossier pharmaceutique (DP) permettra à terme de disposer d'informations plus complètes. En quatrième lieu, l'absence de proximité avec les prescripteurs nuit à l'efficacité des interventions pharmaceutiques. De nouvelles approches pour améliorer la collaboration entre les médecins et ceux qui connaissent le mieux les spécificités des médicaments, c'est-à-dire les pharmaciens, doivent être développées en ville. Et pour finir, le temps constitue le facteur limitant, particulièrement dans les petites structures. Quand le personnel n'est pas au comptoir, il doit gérer les tâches de back-office et il dispose de peu de temps pour optimiser les activités de pharmacie clinique. De plus, la situation économique alarmante des pharmacies d'officine, notamment due aux constantes diminutions de marges, pose la question de la rémunération du temps consacré à ces activités. Malgré ces nombreuses difficultés, il est du devoir du pharmacien de privilégier au maximum la sécurisation des thérapies.

De nombreuses études nord-américaines ont montré que les pharmaciens cliniciens avaient un impact important sur la réduction des coûts de santé. (38) Cependant, on ne doit pas oublier qu'aux Etats-Unis, la situation financière et économique du système de soins est différente. Ainsi, les établissements de soins et les cliniciens nord-américains assument les conséquences judiciaires et économiques colossales liées à la recrudescence des procès pour événements iatrogènes. En France, le nombre limité de procès rend la réduction des coûts de

santé moins flagrante et des études sur l'intérêt économique des pharmaciens cliniciens doivent y être entreprises.

De l'importance du risque iatrogène chez le sujet âgé est née l'idée de créer des **listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI)**. Elles sont basées sur des opinions d'experts, toujours par manque d'essais cliniques de haut niveau de preuve sur la personne âgée. Leur contenu est donc souvent discuté et elles divergent entre elles. Par exemple, les critères de Beers et la liste STOPP considèrent les anticholinergiques comme des MPI seulement en présence de comorbidités (obstacle uréthro-prostatique, troubles cognitifs, constipation chronique, etc.), tandis que pour la liste française de Laroche et les critères ACOVE, ce sont des MPI chez toutes les personnes âgées. De plus, les listes ne développent pas les mêmes notions : la liste de Laroche a choisi de parler des associations potentiellement inappropriées (2 psychotropes de la même classe, 2 anticholinergiques, etc.) ; la liste STOPP introduit la notion de durée d'utilisation (éviter les BZD à longue demi-vie sur une durée supérieure à un mois) ; quant à la notion de dose, Beers et Laroche l'introduisent sur seulement quelques médicaments (BZD à courte demi-vie).

La liste nord-américaine de Beers est la plus utilisée à travers le monde. Elle est pourtant mal adaptée à la situation européenne où il existe des différences de disponibilités de médicaments, de pratiques médicales, de niveaux socio-économiques et de systèmes de régulation sanitaire. Par exemple, les benzodiazépines à courte demi-vie disponibles en France ne le sont pas toutes aux Etats-Unis, les critères de Beers ne précisent donc pas la dose à ne pas dépasser chez le sujet âgé. A l'inverse, Laroche a retiré les barbituriques de sa liste adaptée à la pratique médicale française du fait qu'ils ne sont plus utilisés en France (sauf le phénobarbital en cas d'épilepsie, qui n'est pas considéré comme un MPI). (83) L'utilisation

d'une liste spécifiquement conçue pour les pratiques médicales d'un pays semble alors préconisée.

La notion de liste de MPI a d'abord été conçue pour une approche épidémiologique de la consommation des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable chez les personnes âgées. A ce titre, elle constitue avant tout un indicateur de qualité de la prescription en gériatrie. Cependant, une liste de MPI peut constituer une aide à la décision en pratique clinique gériatrique si on l'accompagne de quelques réserves. Les médicaments de ces listes doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées. Cependant, la prescription d'un médicament de cette liste peut être justifiée dans une situation clinique particulière et bien évaluée. Autrement dit, un médicament inapproprié n'est pas pour autant contre-indiqué, le rapport bénéfice/risque doit alors être évalué pour chaque patient. Il est, par exemple, évident qu'un patient âgé atteint d'un delirium tremens soit traité par une benzodiazépine à haute dose. Les critères de ces listes ne sont donc en aucun cas destinés à devenir opposables aux médecins. (83) La liste française de Laroche donne une aide supplémentaire aux prescripteurs en proposant des alternatives thérapeutiques.

Le but affiché de ces listes est de diminuer les événements indésirables médicamenteux (EIM), et toutes leurs conséquences négatives, en améliorant la prescription chez le sujet âgé. Mais l'impact réel de l'exposition à ce type de médicaments sur le devenir des patients est largement débattu. Une récente revue de la littérature (99) a montré que les études ne débouchent pas sur le consensus qu'une exposition aux MPI entraîne des conséquences négatives. Il semble y avoir une tendance plus fréquente à un recours aux soins (hospitalisations, consultations médicales, admissions dans un service d'Urgences) mais on ne trouve pas clairement de lien avec l'apparition d'EIM ou une augmentation de la mortalité. Une seule étude (86) a montré que la prise de MPI avait un impact sur la mortalité (OR : 1,28 [1,05-1,55]).

On peut alors se poser la question de l'intérêt des listes actuelles. Une étude récente (100), menée aux Etats-Unis chez des patients âgés admis aux urgences, a estimé que seulement 3,6 % des effets indésirables étaient liés à un MPI selon les critères de Beers et que 33,3 % des effets indésirables sont dus à trois médicaments considérés appropriés chez la personne âgée (la warfarine 17,3 %, l'insuline 13,0 % et la digoxine 3,2 %). Plus que l'inappropriation d'un médicament, on doit alors considérer l'inappropriation d'un traitement : cela inclut l'utilisation de médicaments à des doses trop hautes ou trop faibles, ou sur une trop longue durée, etc.

(101) Le développement de listes de meilleure « qualité » passe par une meilleure connaissance des erreurs médicamenteuses à l'origine des principaux EIM retrouvés en gériatrie. Pour cela, une bonne notification des EIM aux centres de pharmacovigilance est nécessaire. Malheureusement, l'iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé est mal recensée par les centres de pharmacovigilance pour plusieurs raisons. D'une part, les médicaments incriminés sont anciens et bien connus ce qui n'incite pas le prescripteur à déclarer l'effet indésirable (ex. hypotension orthostatique sous antipsychotique, syndrome confusionnel sous anticholinergique). D'autre part, l'imputabilité est souvent difficile à percevoir pour les cliniciens en raison des comorbidités et de la polymédication. (41) Le renforcement des déclarations de pharmacovigilance, notamment chez la personne âgée, pourrait permettre de mieux connaître les impacts de l'iatrogénie médicamenteuse sur cette population et ainsi de mieux détecter ou prévenir les événements indésirables médicamenteux.

Pour finir, il est intéressant d'aborder les conséquences économiques des MPI. Leur utilisation semble être prédictive d'une augmentation des dépenses de santé (99). Une réduction des coûts pourrait être réalisée par l'arrêt simple des MPI ou en les remplaçant par des médicaments plus appropriés. Cependant, les médicaments avec un rapport bénéfice/risque plus favorable peuvent être plus chers. (101) C'est le cas, par exemple, des antipsychotiques atypiques comparés aux antipsychotiques typiques et aux benzodiazépines. Des études économiques devraient être conduites afin de vérifier si les dépenses supplémentaires sont

contrebalancées par de meilleurs résultats cliniques (moins d'iatrogénies, moins d'hospitalisations, durée de séjour diminuée, etc.) qui participent en plus à la réduction des coûts de soins.

Pour potentialiser l'intérêt des listes de MPI, leur intégration dans des logiciels de prescription et de dispensation est indispensable. L'avantage majeur est d'avertir le praticien au moment de la prescription qu'il fait potentiellement une erreur. Ces **outils informatiques d'aide à la décision**, utilisables en routine, doivent être ergonomiques pour être utile.

Premièrement, les données contenues doivent être scientifiquement validées. Deuxièmement, dans un souci d'efficacité optimale, le niveau d'alerte doit être convenablement étudié. Peu d'avertissements impliquent que l'on passe à côté d'un grand nombre d'erreurs. A l'inverse, un trop haut niveau d'alerte enverrait au prescripteur trop d'informations, dont des avertissements jugés négligeables, qui affaibliraient leur impact. Il faut donc cibler l'action du logiciel sur les problèmes les plus sévères. Il serait intéressant dans ce contexte de croiser la prescription de MPI seulement avec les patients dont l'âge est supérieur à 75 ans. Ceci implique que l'outil d'aide à la décision doit être relié au dossier médical du patient contenant l'âge mais aussi les comorbidités, l'historique médicamenteux, etc. (90) Il est alors nécessaire que le dossier informatique du patient soit renseigné et largement disponible pour donner des alertes justes et fiables, à chaque fois que cela est nécessaire. Enfin, pour faciliter la communication entre les différents acteurs de santé (médecins/pharmaciens, ville/hôpital), l'utilisation d'un logiciel commun d'aide à la décision est à privilégier.

Une autre approche très intéressante est la **formation des personnels de santé**. Elle permet de mettre à niveau les connaissances des professionnels sur des sujets en constante évolution du fait de l'augmentation progressive des preuves et de l'apparition des nouvelles

thérapeutiques. Elle peut aussi promouvoir des changements dans les habitudes de prescription.

Dans le cursus des personnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières), il paraît nécessaire de développer des enseignements parlant spécifiquement des particularités du traitement médicamenteux dans des populations dites sensibles (pédiatrie, gériatrie, femmes enceintes, insuffisants rénaux/hépatiques). La pharmacothérapie gériatrique et la prise en charge des états d'agitation sont alors des thèmes à traiter pendant la formation médicale initiale, pour sensibiliser les futurs praticiens sur ces points, mais aussi en post-universitaire. En effet, les profits d'une formation sont non durables en l'absence d'interventions répétées. (90) Toutes les études démontrant un impact positif d'une formation sur l'amélioration des prescriptions ont été conduites sur une période inférieure à un an. (45,93-95) Une formation continue doit alors être mise en place chez les professionnels de santé, en particulier sur des thèmes où l'évolution des connaissances est importante.

Les formations interactives, reconnues plus efficaces, sont toutefois plus compliquées à mettre en œuvre. Elles exigent une réelle organisation nécessitant : l'intervention de spécialistes, un lieu accessible du plus grand nombre, que les participants se réservent du temps, un financement, etc. On doit rester vigilant face à l'écueil des conflits d'intérêt qui peuvent concerner les intervenants et les financeurs des formations (souvent organisées par des industries pharmaceutiques).

Mais l'obstacle majeur à l'efficacité des formations organisées est le taux de participation bas des professionnels. (90) La mise en place d'une formation continue obligatoire semble être une solution à l'amélioration des pratiques. Mais même si tous les professionnels de santé prennent les opportunités éducatives offertes en thérapeutique, ils auront des difficultés à se tenir complètement au courant dans ces domaines en constante évolution, et une des plus

importantes compétences dans le futur sera de savoir où trouver l'information pertinente et fiable. (43)

Pour terminer cette discussion, il me paraîtrait intéressant de mener une étude épidémiologique en services hospitaliers pour mieux cerner le problème de la prise en charge des états d'agitation à l'hôpital.

A ma connaissance, seulement trois études françaises (4,7,102) ont été menées sur ce sujet, et elles ne concernaient que les services d'accueil et d'urgences des CHU. Aucune étude n'a été faite en services d'hospitalisation (MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique). Or, la situation est complètement différente dans ces deux milieux. Premièrement, les étiologies diagnostiquées sont différentes. Aux urgences, on retrouve, en grande majorité, les troubles psychiatriques et la prise de toxiques. En cours d'hospitalisation, on peut faire l'hypothèse que les causes organiques, ainsi que l'iatrogénie médicamenteuse, tiennent une place plus importante, du fait de la fragilité des patients hospitalisés. Deuxièmement, nous avons à faire à des spécialistes différents qui n'ont pas la même formation vis-à-vis de ces états : les urgentistes-réanimateurs ont une bonne connaissance du sujet (ils sont d'ailleurs à l'origine de la conférence de consensus française (1)), par rapport à un chirurgien par exemple.

Le but de cette étude serait double :

- Tout d'abord, cela permettrait d'évaluer précisément les populations les plus touchées par un état d'agitation à l'hôpital (personnes âgées, post-chirurgie, soins intensifs, etc.) ainsi que les étiologies. Il serait intéressant, en tant que pharmacien, de se rendre compte de l'impact réel de l'iatrogénie médicamenteuse sur les états d'agitation. Cette étude mettrait aussi en évidence les difficultés à poser un diagnostic avec certitude.

- D'autre part, cette étude pourrait observer la prise en charge immédiate de ces états d'agitation et les habitudes de prescription par rapport aux diverses recommandations internationales. On pourrait ainsi mieux cerner les pistes d'amélioration et cibler les interventions nécessaires.

THESE SOUTENUE PAR : WILLIOT Cécile

TITRE : Etats d'agitation aigus de la personne âgée et iatrogénie médicamenteuse.  
Place du pharmacien.

## **Conclusion**

Les états d'agitation aigus sont fréquents au cours de la prise en charge thérapeutique des patients âgés. Les étiologies possibles sont nombreuses, et peuvent être concomitantes : sevrage alcoolique, suite opératoire, rétention urinaire, démence, pathologie psychiatrique, mais également iatrogénie médicamenteuse (anticholinergiques, benzodiazépines, opioïdes, etc.). La prise en charge de ces états est réalisée classiquement avec des agents psychotropes (benzodiazépines et/ou antipsychotiques). Les personnes âgées sont particulièrement sensibles à ces molécules et développent fréquemment des effets indésirables médicamenteux (sommolence, hallucinations, confusion, hypotension orthostatique, chutes, troubles cardiovasculaires, effets atropiniques, etc.).

Le pharmacien, par son expertise en pharmacothérapie gériatrique, a alors un rôle primordial à jouer pour le bon usage de ces traitements médicamenteux que ce soit en milieu hospitalier, en institutions ou en ville.

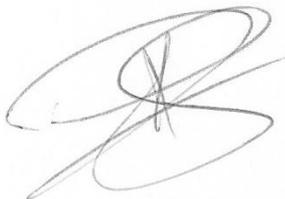
Les activités de pharmacie clinique et l'implication du pharmacien dans les équipes de soins sont essentielles. L'établissement d'un historique médicamenteux et la validation pharmaceutique permettent au travers d'interventions pharmaceutiques de réduire l'iatrogénie médicamenteuse chez les patients âgés.

Le pharmacien participe également, au travers de la formation des professionnels de santé et du développement d'outils informatiques d'aide à la décision pour la prescription et la dispensation, à la sécurisation de la prise en charge thérapeutique des patients.

Enfin, le développement d'études épidémiologiques et cliniques sur la prise en charge des états d'agitation aigus de la personne âgée est nécessaire afin de pouvoir, dans l'avenir, proposer une stratégie thérapeutique consensuelle ayant le meilleur rapport bénéfice-risque.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16 Nov 2010



LE DOYEN

Professeur Renée GRILLO



**Pr Jean CALOP**  
Pôle Pharmacie  
Pav. Moidieu CHU de Grenoble  
38700 La TRONCHE



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Jean CALOP

## **Bibliographie**

1. Société francophone des médecines d'urgence (SFMU). Conférence de consensus: Agitation en urgence (Petit enfant excepté). Recommandations du jury. Texte long. JEUR. 2003;16:137-158.
2. Nordstrom K, Allen MH. Managing the acutely agitated and psychotic patient. CNS Spectr. 2007 Oct;12(10 Suppl 17):5-11.
3. Guelfi J, American Psychiatric Association. DSM-IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4 éd. Paris: Masson; 1996.
4. Bourdinaud V, Pochard F. Enquête sur la prise en charge des patients en état d'agitation dans les services d'accueil et d'urgences en France. Encephale. 2003 Avr;29(2):89-98.
5. Thomas P. Acceptabilité en début de traitement. L'Encéphale. 2007 12;33:78-80.
6. Battaglia J. The treatment of acute agitation in schizophrenia. CNS Spectr. 2007 Aoû;12(8 Suppl 11):4-5.
7. Moritz F, Bauer F, Boyer A, Lemarchand P, Kerleau JM, Moiro E, et al. Les patients agités au service d'accueil et d'urgence du CHU de Rouen. Presse Med. 1999 Oct 9;28(30):1630-1634.
8. Zoupanos BN, Bryois C. Traitement de l'agitation aux urgences somatiques. Rev Med Suisse. 2005 Jul 13;1(27):1810-1813.
9. Allain H, Zekri O, Schuck S, Bentue-Ferrer D. Benzodiazepines et/ou neuroleptiques dans le traitement de l'agitation du sujet âgé. Revue fr psychiatr psychol méd. 1997 Avr;7:155-158.
10. Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings TJ, Querques J, Cassem NH, et al. Postoperative delirium. Am J Psychiatry. 2008 Jul;165(7):803-812.
11. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. J Psychosom Res. 2008 Sep;65(3):273-282.
12. Brousse G, Taulemesse A, Boute-Makota V, Llorca P, Schmidt J. Place des neuroleptiques atypiques dans le traitement des états d'agitation chez l'adulte. Médecine thérapeutique. 2005 Fév;11(1):38-44.
13. Pull C, Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies - Dixième révision - Chapitre V (F) : troubles mentaux et troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève;Paris: OMS;Masson; 1993.
14. Robinson DG. Evaluation of acute agitation. CNS Spectr. 2007 Aoû;12(8 Suppl 11):6-7.
15. Haute Autorité de Santé (HAS). Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Recommandations de bonne pratique. 2009 Mai.
16. Moritz F, Jenvrin J, Canivet S, Gerault D. Conduite à tenir devant une agitation aux urgences. Réanimation. 2004 12;13(8):500-506.
17. Bazin N. Diagnostic des états d'agitation des sujets âgés. La revue de gériatrie. 2002;27(6):451-456.
18. Petitjean F, Siari V. Les états d'agitation dans les services d'urgences : modalités thérapeutiques. Ann méd psychol. 2002;160(2):193-196.

19. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract.* 2005 Nov;11 Suppl 1:5-108; quiz 110-112.
20. Miller MO. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients. *Am Fam Physician.* 2008 Déc 1;78(11):1265-1270.
21. Bourrier P, Derouet N, Saci S. Traitement de l'agitation de l'adulte en service d'urgence. *JEUR.* 2003 juin;16(2):212-218.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999 Mai;156(5 Suppl):1-20.
23. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest.* 2007 Aoû;132(2):624-636.
24. Chevrolet J, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill--significance and management. *Crit Care.* 2007;11(3):214.
25. Citrome L. Interventions for the treatment of acute agitation. *CNS Spectr.* 2007 Aoû;12(8 Suppl 11):8-12.
26. Rund DA, Ewing JD, Mitzel K, Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *J Emerg Med.* 2006 Oct;31(3):317-324.
27. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Intramuscular antipsychotics: clinical experience review. *J Emerg Med.* 2004 Nov;27(4 Suppl):S3-4; quiz S8.
28. Lazignac C, Ricou B, Dan L, Virgillito S, Adam E, Seyedi M, et al. Prise en charge pharmacologique des états d'agitation aux soins intensifs: intérêt des guides cliniques psychiatriques? *Rev Med Suisse.* 2007 Fév 14;3(98):414-419.
29. Rédaction Prescrire. Patients sous neuroleptique. *Rev Prescrire.* 2008 Déc;28(302 (suppl. Interactions Médicamenteuses)):194-198.
30. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 2004 Jul 12;164(13):1405-1412.
31. Rédaction Prescrire. Patients insomniaques. *Rev Prescrire.* 2008 Déc;28(302 (suppl. Interactions Médicamenteuses)):212-215.
32. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, Wyller TB. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006379.
33. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005594.
34. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Delirium : diagnosis, prevention and management [Internet]. 2010 Juillet ; Available from : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49909/49909.pdf>
35. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003476.
36. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-104.

37. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé [Internet]. 2005 Juin ; Available from : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf)
38. Bedouch P, Allenet B, Calop J. L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique? Dans: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 9-18.
39. Michel P, Quenon J, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, Sarasqueta A, Domecq S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale (Enquête ENEIS). DRESS Etudes et Résultats. 2005;(398):1-16.
40. Association pour l'Assurance-Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation (AAQTE). Compte-rendu du 4ème forum de AAQTE "Amélioration de la qualité des soins", Nancy, 26-27 novembre 2002. Le Pharmacien Hospitalier. 2003 Sep;(154 (Suppl.)).
41. Haute Autorité de Santé (HAS), Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance [Internet]. 2005 ; Available from : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf)
42. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Bilan démographique 2009 [Internet]. Available from : [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=bilan-demo](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo)
43. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol. 2004 Fév;57(2):121-126.
44. Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. Am J Geriatr Pharmacother. 2006 Sep;4(3):264-272.
45. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am. J. Med. 2000 Aoû 1;109(2):87-94.
46. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgraduate Medical Journal. 2004 juil;80(945):388-393.
47. Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. Drugs Aging. 1999 Jul;15(1):15-28.
48. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. Clin Interv Aging. 2009;4:225-233.
49. Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. Encephale. 2008 Sep;34(4):330-336.
50. Haute Autorité de Santé (HAS). Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Propositions d'actions concertées. [Internet]. 2007 Oct ; Available from : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription\\_psychotropes\\_sujet\\_age\\_court.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_court.pdf)
51. Rédaction Prescrire. Patients âgés déments et neuroleptiques : excès de mortalité. Rev Prescrire. 2010 Juin;30(320):427-9.
52. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N. Engl. J. Med. 2005 Déc 1;353(22):2335-2341.
53. Gill SS, Bronskill SE, Normand ST, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann. Intern. Med. 2007 Jun 5;146(11):775-786.

54. Aparasu RR, Jano E, Johnson ML, Chen H. Hospitalization risk associated with typical and atypical antipsychotic use in community-dwelling elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008 Oct;6(4):198-204.
55. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov;158(11):1774-1782.
56. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardio-vasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *Encephale.* 2000 Déc;26(6):62-72.
57. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence. Communiqué de presse du 9 mars 2004.
58. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry.* 2004 Jun;161(6):1113-1115.
59. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2005 Fév 26;330(7489):445.
60. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Jan;47(1):30-39.
61. Rédaction Prescrire. Les médicaments injectables pour l'agitation aiguë chez un adulte non coopérant. *Rev Prescrire.* 2003;23(243):688-92.
62. Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Zitman FG, Westendorp RGJ. Benzodiazepine use and risk of mortality in individuals aged 85 years or older. *JAMA.* 2003 Déc 10;290(22):2942-2943.
63. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA.* 1989 Déc 15;262(23):3303-3307.
64. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch. Intern. Med.* 2004 Jul 26;164(14):1567-1572.
65. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch. Intern. Med.* 1995 Sep 11;155(16):1801-1807.
66. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs.* 2004;18(1):37-48.
67. Lheureux P, Penaloza A. Utilisation et effets secondaires des médicaments administrés pour contrôler l'agitation aiguë et les comportements violents. *JEUR.* 2003;16:199-211.
68. Calop J, Allenet B, Brudieu E. Définition de la pharmacie clinique. Dans: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique.* Paris: Elsevier Masson; 2008.
69. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ.* 2005 Aoû 30;173(5):510-515.
70. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch. Intern. Med.* 2005 Fév 28;165(4):424-429.

71. Haute Autorité de Santé (HAS). Projet « High 5s ». Communiqué de presse du 10 novembre 2009. [Internet]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_874042/projet-high-5s](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_874042/projet-high-5s)
72. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Nov 15;59(22):2221-2225.
73. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 2007 Avr;27(4):481-493.
74. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am. J. Med.* 1996 Avr;100(4):428-437.
75. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2006 Nov;35(6):586-591.
76. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999 Jul 21;282(3):267-270.
77. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch. Intern. Med.* 2003 Sep 22;163(17):2014-2018.
78. Guignon A, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson J, et al. Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin.* 2001;20(2):118-23.
79. Auger S, Fichter C, Biajoux I, Polo A, Bontemps H, Laurencin C, et al. Audit des prescriptions médicamenteuses en service de gériatrie: Intérêt de la présence d'un pharmacien dans l'unité de soins. *La Revue de Gériatrie.* 1999;24(1):29-38.
80. Garreau I, Derharoutunian C, Kiledjian E, Mozzon S, Roubille R, Galtier H. Pharmacie clinique dans un service de gériatrie : Impacts de la présence pharmaceutique en amont de la prescription. *Pharmacie hospitalière française.* 1997;(Suppl):46-49.
81. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2003 3;289(9):1107-1116.
82. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch. Intern. Med.* 2003 Déc 8;163(22):2716-2724.
83. Laroche M, Bouthier F, Merle L, Charmes J. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique française. *Rev Med Interne.* 2009 Jul;30(7):592-601.
84. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009 12;68(6):936-947.
85. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann. Intern. Med.* 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):653-667.
86. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch. Intern. Med.* 2005 Jan 10;165(1):68-74.

87. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005 Jan;60(11):813-819.
88. Lee SS, Schwemm AK, Reist J, Cantrell M, Andreski M, Doucette WR, et al. Pharmacists' and pharmacy students' ability to identify drug-related problems using TIMER (Tool to Improve Medications in the Elderly via Review). *Am J Pharm Educ.* 2009 Mai 27;73(3):52.
89. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes: A Systematic Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2005 3;293(10):1223-1238.
90. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):173-184.
91. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA.* 1998 Oct 21;280(15):1311-1316.
92. Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided prescription of psychotropic medications for geriatric inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2005 Avr 11;165(7):802-807.
93. Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Ross-Degnan D, Beers MH, Sherman D, et al. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *N. Engl. J. Med.* 1992 Jul 16;327(3):168-173.
94. Ray WA, Taylor JA, Meador KG, Lichtenstein MJ, Griffin MR, Fought R, et al. Reducing antipsychotic drug use in nursing homes. A controlled trial of provider education. *Arch. Intern. Med.* 1993 Mar 22;153(6):713-721.
95. Schmidt I, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG, Svarstad BL. The impact of regular multidisciplinary team interventions on psychotropic prescribing in Swedish nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Jan;46(1):77-82.
96. Camus V, Gonthier R, Dubos G, Schwed P, Simeone I. Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000;13(1):38-42.
97. Bouvenot G, Villani P. Apport des essais pré-AMM à la connaissance du risque iatrogène chez la personne âgée. *Thérapie.* 2004 Avr;59(2):233-236.
98. Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP). Déclaration de principe de la FIP : la recherche pharmaceutique auprès des sujets en gériatrie. [Internet]. 2001 Sep ; Available from : [http://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=177&table\\_id=](http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=177&table_id=)
99. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2007 Mar;41(3):438-447.
100. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann. Intern. Med.* 2007 Déc 4;147(11):755-765.
101. Laroche M, Charmes J, Bouthier F, Merle L. Inappropriate Medications in the Elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 11;85(1):94-97.
102. Bultel J, Hemery F, Gabai M, Cordier L, Fourestié V. Prise en charge médicale des états d'agitation dans les services d'accueil et d'urgences - étude rétrospective multicentrique. *Actualités en réanimation et urgences.* 1995;:493-510.

## **Annexes**

|   |            |
|---|------------|
| <b>ANNEXE 1 : L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) : Item « Agitation/Agressivité »<br/>et « Comportement moteur aberrant » .....</b>                        | <b>95</b>  |
| <b>ANNEXE 2 : La Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) .....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>ANNEXE 3 : Les critères de Beers, USA (version de 2002) .....</b>  | <b>99</b>  |
| <b>ANNEXE 4 : La liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les<br/>personnes de 75 ans et plus (Laroche <i>et al</i>, 2007) .....</b> | <b>102</b> |
| <b>ANNEXE 5 : Les critères STOPP and START, Irlande (2008) .....</b>  | <b>107</b> |
| <b>ANNEXE 6 : Les critères diagnostiques de syndrome confusionnel aigu (« delirium »)<br/>pour le DSM-IV et le CIM-10 .....</b>                               | <b>109</b> |

ANNEXE 1 : L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) : Item « Agitation/Agressivité »  
 et « Comportement moteur aberrant ».

## INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE NPI/ES

Nom: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Date de l'évaluation: \_\_\_\_\_

Fonction de la personne interviewée:

Type de relation avec le patient :

Très proche/ prodigue des soins quotidiens;

proche/ s'occupe souvent du patient;

pas très proche/ donne seulement le traitement ou n'a que peu d'interactions avec le patient

NA = question inadaptée (non applicable) F x G = Fréquence x Gravité

| Items                                   | NA | Absent | Fréquence | Gravité | F x G | Retentissement |
|---|----|--------|-----------|---------|-------|----------------|
| Idées délirantes                        | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Hallucinations                          | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Agitation/Agressivité                   | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Dépression/Dysphorie                    | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Anxiété                                 | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Exaltation de l'humeur/<br>Euphorie     | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Apathie/Indifférence                    | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Désinhibition                           | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Irritabilité/Instabilité<br>de l'humeur | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Comportement moteur<br>aberrant         | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| <b>Score total 10</b>                   |    |        |           |         | [ ]   |                |
| <i>Changements neurovégétatifs</i>      |    |        |           |         |       |                |
| Sommeil                                 | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| Appétit/Troubles<br>de l'appétit        | X  | 0      | 1 2 3 4   | 1 2 3   | [ ]   | 1 2 3 4 5      |
| <b>Score total 12</b>                   |    |        |           |         | [ ]   |                |

## C. AGITATION / AGRESSIVITÉ

(NA)

“ Y a t il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse l'aide des autres ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? Est-il/elle bruyant et refuse-t-il/elle de coopérer? Le patient/la patiente essaye-t-il/elle de blesser ou de frapper les autres?”

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

|  | Oui                      | Non                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Le patient/la patiente est-il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/d'elle ou s'oppose-t-il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le patient/la patiente est-il/elle buté(e), exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif(ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Le patient/la patiente a-t-il/elle d'autres comportements qui font qu'il n'est pas facile de l'amener à faire ce qu'on lui demande?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Le patient/la patiente crie-t-il/elle, est-il/elle bruyant ou jure-t-il/elle avec colère ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Le patient/la patiente fait-il/elle claquer les portes, donne-t-il/elle des coups de pieds dans les meubles ou lance-t-il/elle des objets ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Le patient/la patiente essaie-t-il/elle de frapper les autres ou de leur faire du mal ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'une autre façon son agressivité ou son agitation ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Commentaires:*

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette agitation

### FREQUENCE

|  |   |
|--|---|
| Quelquefois : moins d'une fois par semaine                       | 1 |
| Assez souvent : environ une fois par semaine                     | 2 |
| Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours | 3 |
| Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps  | 4 |

### GRAVITE

|  |   |
|--|---|
| Léger: ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente mais il est possible de le contrôler par l'intervention du soignant.   | 1 |
| Moyen: ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente et il est difficile à contrôler.   | 2 |
| Important: l'agitation est très stressante ou perturbante pour le patient/la patiente et est très difficile voire impossible à contrôler. Il est possible que le patient/la patiente se blesse lui-même et l'administration de médicaments est souvent nécessaire. | 3 |

### RETENTISSEMENT

A quel point ce comportement est perturbant pour vous et augmente votre charge de travail?

|             |   |                              |   |
|-------------|---|------------------------------|---|
| Pas du tout | 0 | Modérément                   | 3 |
| Minimum     | 1 | Sévèrement                   | 4 |
| Légalement  | 2 | Très sévèrement, extrêmement | 5 |

## J. COMPORTEMENT MOTEUR ABERRANT

“Le patient/la patiente-t-il/elle des activités répétitives ou des rituels qu’il reproduit de façon incessante comme faire les cent pas, tourner sur soi-même, tripoter des objets ou enrouler de la ficelle? (ne pas inclure les tremblements simples ou les mouvements de la langue)”

**NON** Passez à la section suivante

**OUI** Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

|   | Oui                      | Non                      |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Le patient/la patiente tourne-t-il/elle en rond sans but apparent ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le patient/la patiente farfouille-t-il/elle un peu partout, ouvrant et vidant les placards ou les tiroirs ?                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le patient/la patiente n’arrête-t-il/elle pas de mettre et d’enlever ses vêtements ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Le patient/la patiente a-t-il/elle des activités répétitives comme boutonner et déboutonner, tripoter, envelopper, changer les draps, etc? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Y-a-t-il d’autres activités que le patient/la patiente ne cesse de répéter ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Commentaires:*

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ce comportement moteur aberrant

### FREQUENCE

|  |   |
|--|---|
| Quelquefois : moins d’une fois par semaine                       | 1 |
| Assez souvent : environ une fois par semaine                     | 2 |
| Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours | 3 |
| Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps  | 4 |

### GRAVITE

|   |   |
|---|---|
| Léger: Le patient/la patiente manifeste parfois des comportements répétitifs, mais cela n’entrave pas les activités quotidiennes.                                   | 1 |
| Moyen: les comportements répétitifs sont flagrants mais peuvent être maîtrisés avec l’aide du soignant.   | 2 |
| Important : les comportements répétitifs sont flagrants et perturbants pour le patient/la patiente et sont difficiles voire impossible à contrôler par le soignant. | 3 |

### RETENTISSEMENT

A quel point ce comportement est perturbant pour vous et augmente votre charge de travail?

|             |   |                              |   |
|-------------|---|------------------------------|---|
| Pas du tout | 0 | Modérément                   | 3 |
| Minimum     | 1 | Sévèrement                   | 4 |
| Légèrement  | 2 | Très sévèrement, extrêmement | 5 |

## ANNEXE 2 : La Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI).

### COHEN-MANSFIELD AGITATION INVENTORY - CMAI 29 items version longue

Date : .....

Nom et prénom du patient : .....

Nom du référent : ..... (conjoint – enfant – soignant - autre )

| Fréquence  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1- Déambule  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2 - S'habille, se déshabille                             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3 - Crache (y compris au cours des repas)                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4 -Jure, parle grossièrement                             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5 - Recherche constante d'attention ou d'aide            |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6 – Répète des questions, des phrases                    |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7 - Donne des coups (y compris à soi-même)               |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8 - Donne des coups de pied                              |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9 - Cherche à saisir                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 10 – Bouscule  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 11 - Lance des objets                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 12 - Emet des bruits bizarres (rires bizarres ou pleurs) |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 13 - Pousse des hurlements                               |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 14 - Mord  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 15 - Griffes   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 16 - Essaie d'aller ailleurs (fugues)                    |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 17 - Tombe volontairement                                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 18 – Se plaint   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 19 - Est opposant  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 20 – Mange/boit des produits non comestibles             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 21 - Se blesse ou blesse les autres                      |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 22 – Manipulation non conforme des objets                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 23 - Cache les objets                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 24 - Amasse les objets                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 25 - Déchire les affaires                                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 26 - Attitude répétitives                                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 27- Fait des avances sexuelles verbales                  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 28 - Fait des avances sexuelles ou physiques             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 29 - Agitation généralisé                                |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <i>Sous score</i>  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>TOTAL</b>   |   |   |   |   |   |   |   |   |

#### Cotation de la fréquence des 7 jours précédents

0 - non évaluable

1 - jamais

2 - moins d'une fois par semaine à plusieurs fois par jour

3 - une à deux fois par semaine

4 - quelquefois au cours de la semaine

5 - une à deux fois par jour

6 - plusieurs fois par jour

7 - plusieurs fois par heure

© PJ OUSSET : [ousset.pj@chu-toulouse.fr](mailto:ousset.pj@chu-toulouse.fr)

Version française traduite et validée par Micas M., Ousset PJ, Vellas B.

Référence : Micas M., Ousset PJ, Vellas B. Evaluation des troubles du comportement. présentation de l'échelle de Cohen Mansfield. La Revue Fr. de Psychiatrie et Psychol. Médicale. 1997. : 151-157.

ANNEXE 3 : Les critères de Beers, USA (version de 2002).

| Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions  |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Drug   | Concern  | Severity Rating (High or Low) |
| Propoxyphene (Darvon) and combination products (Darvon with ASA, Darvon-N, and Darvocet-N)   | Offers few analgesic advantages over acetaminophen, yet has the adverse effects of other narcotic drugs.   | Low                           |
| Indomethacin (Indocin and Indocin SR)  | Of all available nonsteroidal anti-inflammatory drugs, this drug produces the most CNS adverse effects.  | High                          |
| Pentazocine (Talwin)   | Narcotic analgesic that causes more CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs. Additionally, it is a mixed agonist and antagonist.  | High                          |
| Trimethobenzamide (Tigan)  | One of the least effective antiemetic drugs, yet it can cause extrapyramidal adverse effects.  | High                          |
| Muscle relaxants and antispasmodics: methocarbamol (Robaxin), carisoprodol (Soma), chlorzoxazone (Paraflex), metaxalone (Skelaxin), cyclobenzaprine (Flexeril), and cyclobutylmethyl (Ditropan). Do not consider the extended-release Ditropan XL. | Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by elderly patients, since these cause anticholinergic adverse effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by elderly patients is questionable. | High                          |
| Flurazepam (Dalmane)   | This benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in elderly patients (often days), producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fracture. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable.                      | High                          |
| Amitriptyline (Elavil), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), and perphenazine-amitriptyline (Triavil)   | Because of its strong anticholinergic and sedation properties, amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.  | High                          |
| Doxepin (Sinequan)   | Because of its strong anticholinergic and sedating properties, doxepin is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.  | High                          |
| Meprobamate (Miltown and Equanil)  | This is a highly addictive and sedating anxiolytic. Those using meprobamate for prolonged periods may become addicted and may need to be withdrawn slowly.   | High                          |
| Doses of short-acting benzodiazepines: doses greater than lorazepam (Ativan), 3 mg; oxazepam (Serax), 60 mg; alprazolam (Xanax), 2 mg; temazepam (Restoril), 15 mg; and triazolam (Halcion), 0.25 mg   | Because of increased sensitivity to benzodiazepines in elderly patients, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the suggested maximums.   | High                          |
| Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), clobazam (Rivotril), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene)                                    | These drugs have a long half-life in elderly patients (often several days), producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.       | High                          |
| Disopyramide (Norpace and Norpace CR)  | Of all antiarrhythmic drugs, this is the most potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in elderly patients. It is also strongly anticholinergic. Other antiarrhythmic drugs should be used.   | High                          |
| Digoxin (Lanoxin) (should not exceed >0.125 mg/d except when treating atrial arrhythmias)  | Decreased renal clearance may lead to increased risk of toxic effects.   | Low                           |
| Short-acting dipyridamole (Persantine). Do not consider the long-acting dipyridamole (which has better properties than the short-acting in older adults) except with patients with artificial heart valves   | May cause orthostatic hypotension.   | Low                           |
| Methyldopa (Aldomet) and methyldopa-hydrochlorothiazide (Aldoril)  | May cause bradycardia and exacerbate depression in elderly patients.   | High                          |
| Reserpine at doses >0.25 mg  | May induce depression, impotence, sedation, and orthostatic hypotension.   | Low                           |
| Chlorpropamide (Diabinese)   | It has a prolonged half-life in elderly patients and could cause prolonged hypoglycemia. Additionally, it is the only oral hypoglycemic agent that causes SIADH.   | High                          |
| Gastrointestinal antispasmodic drugs: dicyclomine (Bentyl), hyoscymine (Levsin and Levsinex), propantheline (Pro-Banthine), belladonna alkaloids (Donnatal and others), and clobazam-chlordiazepoxide (Librax)                                     | GI antispasmodic drugs are highly anticholinergic and have uncertain effectiveness. These drugs should be avoided (especially for long-term use).  | High                          |
| Anticholinergics and antihistamines: chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), diphenhydramine (Benadryl), hydroxyzine (Vistaril and Atarax), cyproheptadine (Periactin), promethazine (Phenergan), triprolidine, dexchlorpheniramine (Polaramine)        | All nonprescription and many prescription antihistamines may have potent anticholinergic properties. Nonanticholinergic antihistamines are preferred in elderly patients when treating allergic reactions.   | High                          |
| Diphenhydramine (Benadryl)   | May cause confusion and sedation. Should not be used as a hypnotic, and when used to treat emergency allergic reactions, it should be used in the smallest possible dose.  | High                          |
| Ergot mesylates (Hydergine) and cyclosetate (Cyclospasmol)   | Have not been shown to be effective in the doses studied.  | Low                           |
| Ferrous sulfate >325 mg/d  | Doses >325 mg/d do not dramatically increase the amount absorbed but greatly increase the incidence of constipation.   | Low                           |
| All barbiturates (except phenobarbital) except when used to control seizures   | Are highly addictive and cause more adverse effects than most sedative or hypnotic drugs in elderly patients.  | High                          |

**Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions (cont)**

| <b>Drug</b>  | <b>Concern</b>   | <b>Severity Rating (High or Low)</b> |
|--|--|--------------------------------------|
| Meperidine (Demerol)   | Not an effective oral analgesic in doses commonly used. May cause confusion and has many disadvantages to other narcotic drugs.                  | High                                 |
| Ticlopidine (Ticlid)   | Has been shown to be no better than aspirin in preventing clotting and may be considerably more toxic. Safer, more effective alternatives exist. | High                                 |
| Ketorolac (Toradol)  | Immediate and long-term use should be avoided in older persons, since a significant number have asymptomatic GI pathologic conditions.           | High                                 |
| Amphetamines and anorexic agents   | These drugs have potential for causing dependence, hypertension, angina, and myocardial infarction.  | High                                 |
| Long-term use of full-dosage, longer half-life, non-COX-selective NSAIDs: naproxen (Naprosyn, Avaprox, and Aleve), oxaprozin (Daypro), and piroxicam (Feldene) | Have the potential to produce GI bleeding, renal failure, high blood pressure, and heart failure.  | High                                 |
| Daily fluoxetine (Prozac)  | Long half-life of drug and risk of producing excessive CNS stimulation, sleep disturbances, and increasing agitation. Safer alternatives exist.  | High                                 |
| Long-term use of stimulant laxatives: bisacodyl (Dulcolax), cascara sagrada, and Neoloid except in the presence of opiate analgesic use                        | May exacerbate bowel dysfunction.  | High                                 |
| Amiodarone (Cordarone)   | Associated with QT interval problems and risk of provoking torsades de pointes. Lack of efficacy in older adults.                                | High                                 |
| Orphenadrine (Norflex)   | Causes more sedation and anticholinergic adverse effects than safer alternatives.  | High                                 |
| Guanethidine (Ismelin)   | May cause orthostatic hypotension. Safer alternatives exist.   | High                                 |
| Guanadrel (Hyloral)  | May cause orthostatic hypotension.   | High                                 |
| Cyclandelate (Cyclospasmol)  | Lack of efficacy.  | Low                                  |
| Isoxsuprine (Vasodilan)  | Lack of efficacy.  | Low                                  |
| Nitrofurantoin (Macrochantin)  | Potential for renal impairment. Safer alternatives available.  | High                                 |
| Doxazosin (Cardura)  | Potential for hypotension, dry mouth, and urinary problems.  | Low                                  |
| Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)   | Potential for prostatic hypertrophy and cardiac problems.  | High                                 |
| Thioridazine (Mellaril)  | Greater potential for CNS and extrapyramidal adverse effects.  | High                                 |
| Mesoridazine (Serentil)  | CNS and extrapyramidal adverse effects.  | High                                 |
| Short acting nifedipine (Procardia and Adalat)   | Potential for hypotension and constipation.  | High                                 |
| Clonidine (Catapres)   | Potential for orthostatic hypotension and CNS adverse effects.   | Low                                  |
| Mineral oil  | Potential for aspiration and adverse effects. Safer alternatives available.  | High                                 |
| Cimetidine (Tagamet)   | CNS adverse effects including confusion.   | Low                                  |
| Ethacrynic acid (Edecrin)  | Potential for hypertension and fluid imbalances. Safer alternatives available.   | Low                                  |
| Desiccated thyroid   | Concerns about cardiac effects. Safer alternatives available.  | High                                 |
| Amphetamines (excluding methylphenidate hydrochloride and anorexics)   | CNS stimulant adverse effects.   | High                                 |
| Estrogens only (oral)  | Evidence of the carcinogenic (breast and endometrial cancer) potential of these agents and lack of cardioprotective effect in older women.       | Low                                  |

Abbreviations: CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

**Table 2. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Considering Diagnoses or Conditions**

| Disease or Condition  | Drug   | Concern   | Severity Rating (High or Low) |
|---|--|---|-------------------------------|
| Heart failure   | Disopyramide (Norpace), and high sodium content drugs (sodium and sodium salts [alginate bicarbonate, biphosphate, citrate, phosphate, salicylate, and sulfate])   | Negative inotropic effect. Potential to promote fluid retention and exacerbation of heart failure.                                  | High                          |
| Hypertension  | Phenylpropanolamine hydrochloride (removed from the market in 2001), pseudoephedrine; diet pills, and amphetamines   | May produce elevation of blood pressure secondary to sympathomimetic activity.  | High                          |
| Gastric or duodenal ulcers                                  | NSAIDs and aspirin (>325 mg) (coxibs excluded)   | May exacerbate existing ulcers or produce new/additional ulcers.  | High                          |
| Seizures or epilepsy  | Clozapine (Clozaril), chlorpromazine (Thorazine), thioridazine (Mellaril), and thiothixene (Navane)  | May lower seizure thresholds.   | High                          |
| Blood clotting disorders or receiving anticoagulant therapy | Aspirin, NSAIDs, dipyridamole (Persantin), ticlopidine (Ticlid), and clopidogrel (Plavix)  | May prolong clotting time and elevate INR values or inhibit platelet aggregation, resulting in an increased potential for bleeding. | High                          |
| Bladder outflow obstruction                                 | Anticholinergics and antihistamines, gastrointestinal antispasmodics, muscle relaxants, oxybutynin (Ditropan), flavoxate (Urispas), anticholinergics, antidepressants, decongestants, and tolterodine (Detrol)   | May decrease urinary flow, leading to urinary retention.  | High                          |
| Stress incontinence   | α-Blockers (Doxazosin, Prazosin, and Terazosin), anticholinergics, tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride), and long-acting benzodiazepines   | May produce polyuria and worsening of incontinence.   | High                          |
| Arrhythmias   | Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)   | Concern due to proarrhythmic effects and ability to produce QT interval changes.  | High                          |
| Insomnia  | Decongestants, theophylline (Theodur), methylphenidate (Ritalin), MAOIs, and amphetamines  | Concern due to CNS stimulant effects.   | High                          |
| Parkinson disease   | Metoclopramide (Reglan), conventional antipsychotics, and tacrine (Cognex)   | Concern due to their antidopaminergic/ cholinergic effects.   | High                          |
| Cognitive impairment  | Barbiturates, anticholinergics, antispasmodics, and muscle relaxants. CNS stimulants: dextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), and pemolin  | Concern due to CNS-altering effects.  | High                          |
| Depression  | Long-term benzodiazepine use. Sympatholytic agents: methyldopa (Aldomet), reserpine, and guanethidine (Ismelin)  | May produce or exacerbate depression.   | High                          |
| Anorexia and malnutrition                                   | CNS stimulants: DextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), pemolin, and fluoxetine (Prozac)   | Concern due to appetite-suppressing effects.  | High                          |
| Syncope or falls  | Short- to intermediate-acting benzodiazepine and tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)  | May produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls.   | High                          |
| SIADH/hyponatremia  | SSRIs: fluoxetine (Prozac), citalopram (Celexa), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), and sertraline (Zoloft)  | May exacerbate or cause SIADH.  | Low                           |
| Seizure disorder  | Bupropion (Wellbutrin)   | May lower seizure threshold.  | High                          |
| Obesity   | Olanzapine (Zyprexa)   | May stimulate appetite and increase weight gain.  | Low                           |
| COPD  | Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene). β-blockers: propranolol | CNS adverse effects. May induce respiratory depression. May exacerbate or cause respiratory depression.                             | High                          |
| Chronic constipation  | Calcium channel blockers, anticholinergics, and tricyclic antidepressant (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)  | May exacerbate constipation.  | Low                           |

Abbreviations: CNS, central nervous systems; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; INR, international normalized ratio; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

## ANNEXE 4 : La liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus (Laroche *et al*, 2007).

| Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus |   |  |  |
|---|---|--|--|
|   | Critères  | Principales spécialités  | Raisons  |
| <b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>                                       |   |  |  |
| <b>Antalgiques</b>  |   |  |  |
| 1   | Indométacine par voie générale  | Chrono-Indocid <sup>®</sup> , Indocid <sup>®</sup> , Dolcidium <sup>®</sup> , Gé   | Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 <sup>e</sup> intention  |
| 2   | Phénylbutazone  | Butazololide <sup>®</sup> **   | Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter   |
| 3   | Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)  |  | Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable   |
| <b>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</b>  |   |  |  |
| 4   | Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, desulépine, doxépine, trimipramine, imipramine  | Anafranil <sup>®</sup> , Défianyl <sup>®</sup> , Laroxyl <sup>®</sup> , Elavil <sup>®</sup> , Ludiomil <sup>®</sup> , Prothiaden <sup>®</sup> , Quitaxon <sup>®</sup> , Surmontil <sup>®</sup> , Tofranil <sup>®</sup>   | Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. |
| 5   | Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine   | Largactil <sup>®</sup> , Moditen <sup>®</sup> , Modécate <sup>®</sup> , Neuleptil <sup>®</sup> , Nozinan <sup>®</sup> , Piportil <sup>®</sup> , Tercian <sup>®</sup> , Trilifan Retard <sup>®</sup>  | Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention  |
| 6   | Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine  | Donormyl <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Mépromazine <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup>   | Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition  |
| 7   | Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine | Phérgan <sup>®</sup> , Primalan <sup>®</sup> , Quitadril <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup> , Sirop Teyssière <sup>®</sup> , Allergefon <sup>®</sup> , Alarax <sup>®</sup> , Dimégan <sup>®</sup> , Polaramine <sup>®</sup> , Célestamine <sup>®</sup> , Périactine <sup>®</sup> , Aphilan <sup>®</sup> | Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges   |
| 8   | Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltrédone, solifénacine   | Ditropan <sup>®</sup> , Driptane <sup>®</sup> , Détrusitol <sup>®</sup> , Vésicare <sup>®</sup>  | Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible   |
| 9   | Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques  |  | Association dangereuse chez les personnes âgées  |
|   |   |  | Alternatives thérapeutiques  |
|   |   |  | Autres AINS sauf phénylbutazone  |
|   |   |  | Autres AINS sauf indométacine par voie générale<br>Un seul AINS  |
|   |   |  | Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)   |
|   |   |  | Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate   |
|   |   |  | Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune   |
|   |   |  | Cétirizine, desloratadine, loratadine  |
|   |   |  | Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique  |
|   |   |  | Pas d'association  |

*Anxiolytiques, hypnotiques*

10

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie ( $\geq 20$  heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordiazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam

Lexomil<sup>®</sup>, Valium<sup>®</sup>, Novazam<sup>®</sup>, Gélibrax<sup>®</sup>, Lysanxia<sup>®</sup>, Urbanyl<sup>®</sup>, Nordaz<sup>®</sup>, Vician<sup>®</sup>, Mogadon<sup>®</sup>, Rohypnol<sup>®</sup>, Tranxene<sup>®</sup>, Noctran<sup>®</sup>, Nuctalon<sup>®</sup>

Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)

Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

*Antihypertenseurs*

11

Antihypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, rilmenidine, guanfacine

Aldomet<sup>®</sup>, Catapressan<sup>®</sup>, Physiotens<sup>®</sup>, Hyperium<sup>®</sup>, Estulic<sup>®</sup>, Adalate<sup>®</sup>, Loxen<sup>®</sup> 20 mg

Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope  
Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral

Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine  
Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine

13

Résérpine

Tensionnorme<sup>®</sup>

Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif

Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale

*Antiarythmiques*

14

Digoxine  $> 0,125$  mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique  $> 1,2$  ng/ml

Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable  
Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique

Digoxine  $\leq 0,125$  mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml

15

Disopyramide

Isorythm<sup>®</sup>, Rythmodan<sup>®</sup>

Amiodarone, autres anti-arythmiques

*Antiagrégant plaquettaire*

16

Ticlopidine

Ticlid<sup>®</sup>

Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères

Clopidogrel, aspirine

*Médicaments gastro-intestinaux*

17

Cimétidine

Tagamet<sup>®</sup>, Stomédine<sup>®</sup>

Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2

Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres

18

Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, Séné, aloès du Cap...

Contalax<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup>, Prépacol<sup>®</sup>, Jamyliène<sup>®</sup>, Fructines<sup>®</sup>

Exacerbation de l'irritation colique

Laxatifs osmotiques

|   | Critères   | Principales spécialités   | Raisons   | Alternatives thérapeutiques  |
|---|--|---|---|--|
| <i>Hypoglycémisants</i><br>19                     | Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide   | Glucidoral <sup>®</sup> , Ozidia LP <sup>®</sup>  | Hypoglycémies prolongées  | Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline |
| <i>Autres relaxants musculaires</i><br>20         | Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam  | Lumirelax <sup>®</sup> , Baclofène <sup>®</sup> , Lioréal <sup>®</sup> , Myolastan <sup>®</sup> , Panos <sup>®</sup> , Mégavix <sup>®</sup>   | Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)   | Thiocolchicoside, méphénésine  |
| <i>En fonction de la situation clinique</i><br>21 | En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34)   |   | Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë  |  |
| 22  | En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34)   |   | Augmentation du risque de glaucome aigu   |  |
| 23  | En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine   | Eupressyl <sup>®</sup> , Médiatecnyl <sup>®</sup> , Minipress <sup>®</sup> , Alpress <sup>®</sup>   | Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique   |  |
| 24  | En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénydyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés           |   | Aggravation de l'état cognitif du malade  |  |
| 25  | En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)   |   | Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux  |  |
| Critère avec une efficacité discutabile<br>26     | Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, nafdofuryl, pentoxifylline, pirbedil, moxislyte, vinburnine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam | Hydergine <sup>®</sup> , Capergyl <sup>®</sup> , Vasobral <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Ginkogink <sup>®</sup> , Tamakan <sup>®</sup> , Tramisal <sup>®</sup> , Sermion <sup>®</sup> , Praxilène <sup>®</sup> , Nafiflux <sup>®</sup> , Gévastran <sup>®</sup> , Diactane <sup>®</sup> , Torental <sup>®</sup> , Hatial <sup>®</sup> , Pentoflux <sup>®</sup> , Ge, Trivastal <sup>®</sup> , Carlytène <sup>®</sup> , Cervoxan <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Rhéobral <sup>®</sup> , Rutovincine <sup>®</sup> , Vincarutine <sup>®</sup> , Vinca <sup>®</sup> , Axonyl <sup>®</sup> , Gabacet <sup>®</sup> , Nootropyl <sup>®</sup> | Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées | Abstention médicamenteuse  |

Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutabile  
*Anxiolytiques, hypnotiques*

27

Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témozépam > 15 mg/j, clonazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lorémézépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j

Témesta® > 3 mg/j, Equitiam® > 3 mg/j, Sérستا® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Véntran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamid® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j, Imovane® > 3,75 mg/j

Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune

Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

*Médicaments gastro-intestinaux*

28

Méprobamate

29

Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiénonium, scopolamine, clidinium bromure-chloridiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphenoxylate-atropine

Kaologeais®  
 Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®

Somnolence, confusion  
 Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques

Phloroglucinol, mébévérine

*Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques*

30

Antinauséux, antirrhinite, antitussif, antivergigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméramazine, phéniramine, diphényldramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...

Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixène®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Fluissédal®, Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®, Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume, Rhinofébral®...

Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation

Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique,  
 Pour les nausées : dompéridone,  
 Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine,  
 Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)

*Antiagrégant plaquettaire*

31

Dipyridamole

Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®

Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique

Antiagrégants plaquetitaires sauf ticlopidine

*Antimicrobien*

32

Nitrofurantoiné

Furadantine®, Furadoine®, Microdoine®

Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances

Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

|    | Critères  | Principales spécialités | Raisons   | Alternatives thérapeutiques |
|----|---|-------------------------|---|-----------------------------|
| 33 | Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique ; 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs |                         |   |                             |
| 34 | Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques  |                         | Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques | Pas d'association           |

## ANNEXE 5 : Les critères STOPP and START, Irlande (2008).

### **La liste STOPP**

STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions.

The following drug prescriptions are potentially inappropriate in persons aged  $\geq 65$  years.

#### **A Cardiovascular system**

- 1 Digoxin at a long-term dose  $>125 \mu\text{g day}^{-1}$  with impaired renal function\*.
- 2 Loop diuretic for dependent ankle oedema only, i.e. no clinical signs of heart failure.
- 3 Loop diuretic as first-line monotherapy for hypertension.
- 4 Thiazide diuretic with a history of gout.
- 5 Noncardioselective  $\beta$ -blocker with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- 6  $\beta$ -Blocker in combination with verapamil.
- 7 Use of diltiazem or verapamil with New York Heart Association Class III or IV heart failure.
- 8 Calcium channel blockers with chronic constipation.
- 9 Use of aspirin and warfarin in combination without histamine  $\text{H}_2$  receptor antagonist (except cimetidine because of interaction with warfarin) or proton pump inhibitor (PPI).
- 10 Dipyridamole as monotherapy for cardiovascular secondary prevention.
- 11 Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without histamine  $\text{H}_2$  receptor antagonist or PPI.
- 12 Aspirin at dose  $>150 \text{ mg day}^{-1}$ .
- 13 Aspirin with no history of coronary, cerebral or peripheral vascular symptoms or occlusive event.
- 14 Aspirin to treat dizziness not clearly attributable to cerebrovascular disease.
- 15 Warfarin for first, uncomplicated deep venous thrombosis for  $>6$  months' duration.
- 16 Warfarin for first uncomplicated pulmonary embolus for  $>12$  months' duration.
- 17 Aspirin, clopidogrel, dipyridamole or warfarin with concurrent bleeding disorder.

\*Serum creatinine  $>150 \mu\text{mol l}^{-1}$ , or estimated glomerular filtration rate (GFR)  $<50 \text{ ml min}^{-1}$ .

#### **B Central nervous system and psychotropic drugs**

- 1 Tricyclic antidepressants (TCAs) with dementia.
- 2 TCAs with glaucoma.
- 3 TCAs with cardiac conductive abnormalities.
- 4 TCAs with constipation.
- 5 TCAs with an opiate or calcium channel blocker.
- 6 TCAs with prostatism or prior history of urinary retention.
- 7 Long-term (i.e.  $>1$  month), long-acting benzodiazepines, e.g. chlordiazepoxide, flurazepam, nitrazepam, chlorazepate and benzodiazepines with long-acting metabolites, e.g. diazepam.

- 8 Long-term (i.e.  $>1$  month) neuroleptics as long-term hypnotics.
- 9 Long-term neuroleptics ( $>1$  month) in those with parkinsonism.
- 10 Phenothiazines in patients with epilepsy.
- 11 Anticholinergics to treat extrapyramidal side-effects of neuroleptic medications.
- 12 Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) with a history of clinically significant hyponatraemia.
- 13 Prolonged use ( $>1$  week) of first-generation antihistamines, i.e. diphenhydramine, chlorpheniramine, cyclizine, promethazine.

#### **C Gastrointestinal system**

- 1 Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate for treatment of diarrhoea of unknown cause.
- 2 Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate for treatment of severe infective gastroenteritis, i.e. bloody diarrhoea, high fever or severe systemic toxicity.
- 3 Prochlorperazine (Stemetil) or metoclopramide with parkinsonism.
- 4 PPI for peptic ulcer disease at full therapeutic dosage for  $>8$  weeks.
- 5 Anticholinergic antispasmodic drugs with chronic constipation.

#### **D Respiratory system**

- 1 Theophylline as monotherapy for COPD.
- 2 Systemic corticosteroids instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy in moderate-severe COPD.
- 3 Nebulized ipratropium with glaucoma.

#### **E Musculoskeletal system**

- 1 Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent histamine  $\text{H}_2$  receptor antagonist, PPI or misoprostol.
  - 2 NSAID with moderate-severe hypertension.
  - 3 NSAID with heart failure.
  - 4 Long-term use of NSAID ( $>3$  months) for symptom relief of mild osteoarthritis.
  - 5 Warfarin and NSAID together.
  - 6 NSAID with chronic renal failure\*.
  - 7 Long-term corticosteroids ( $>3$  months) as monotherapy for rheumatoid arthritis or osteoarthritis.
  - 8 Long-term NSAID or colchicine for chronic treatment of gout where there is no contraindication to allopurinol.
- \*Serum creatinine  $>150 \mu\text{mol l}^{-1}$ , or estimated GFR  $20-50 \text{ ml min}^{-1}$ .

#### **F Urogenital system**

- 1 Bladder antimuscarinic drugs with dementia.
- 2 Antimuscarinic drugs with chronic glaucoma.
- 3 Antimuscarinic drugs with chronic constipation.
- 4 Antimuscarinic drugs with chronic prostatism.

- 5  $\alpha$ -Blockers in men with frequent incontinence, i.e. one or more episodes of incontinence daily.
- 6  $\alpha$ -Blockers with long-term urinary catheter *in situ*, i.e. >2 months.

#### G Endocrine system

- 1 Glibenclamide or chlorpropamide with Type 2 diabetes mellitus.
- 2  $\beta$ -Blockers in those with diabetes mellitus and frequent hypoglycaemic episodes, i.e.  $\geq 1$  episode per month.
- 3 Oestrogens with a history of breast cancer or venous thromboembolism.
- 4 Oestrogens without progestogen in patients with intact uterus.

#### H Drugs that adversely affect falls

- 1 Benzodiazepines.
- 2 Neuroleptic drugs.
- 3 First-generation antihistamines.
- 4 Vasodilator drugs with persistent postural hypotension, i.e. recurrent >20 mmHg drop in systolic blood pressure.
- 5 Long-term opiates in those with recurrent falls.

#### I Analgesic drugs

- 1 Use of long-term powerful opiates, e.g. morphine or fentanyl as first-line therapy for mild–moderate pain.
- 2 Regular opiates for >2 weeks in those with chronic constipation without concurrent use of laxatives.
- 3 Long-term opiates in those with dementia unless indicated for palliative care or management of moderate–severe chronic pain syndrome.

#### J Duplicate drug classes

Any duplicate drug class prescription, e.g. two concurrent opiates, NSAIDs, SSRIs, loop diuretics, ACE inhibitors.

## La liste START

START: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated but often omitted Treatments.

These medications should be considered for people  $\geq 65$  years of age with the following conditions, where no contraindication to prescription exists.

#### A Cardiovascular system

- 1 Warfarin in the presence of chronic atrial fibrillation (AF).
- 2 Aspirin in the presence of chronic AF, where warfarin is contraindicated, but not aspirin.
- 3 Aspirin or clopidogrel with a documented history of atherosclerotic coronary, cerebral or peripheral vascular disease in patients with sinus rhythm.
- 4 Antihypertensive therapy where systolic blood pressure consistently >160 mmHg.
- 5 Statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where

the patient's functional status remains independent for activities of daily living and life expectancy is >5 years.

- 6 Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor with chronic heart failure.
- 7 ACE inhibitor following acute myocardial infarction.
- 8  $\beta$ -Blocker with chronic stable angina.

#### B Respiratory system

- 1 Regular inhaled  $\beta_2$  agonist or anticholinergic agent for mild to moderate asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- 2 Regular inhaled corticosteroid for moderate–severe asthma or COPD, where predicted forced expiratory volume in 1 s <50%.
- 3 Home continuous oxygen with documented chronic type 1 respiratory failure ( $pO_2 < 8.0$  kPa,  $pCO_2 < 6.5$  kPa) or type 2 respiratory failure ( $pO_2 < 8.0$  kPa,  $pCO_2 > 6.5$  kPa).

#### C Central nervous system

- 1 L-DOPA in idiopathic Parkinson's disease with definite functional impairment and resultant disability.
- 2 Antidepressant drug in the presence of moderate–severe depressive symptoms lasting at least 3 months.

#### D Gastrointestinal system

- 1 Proton pump inhibitor with severe gastro-oesophageal acid reflux disease or peptic stricture requiring dilation.
- 2 Fibre supplement for chronic, symptomatic diverticular disease with constipation.

#### E Musculoskeletal system

- 1 Disease-modifying antirheumatic drug with active moderate–severe rheumatoid disease lasting >12 weeks.
- 2 Bisphosphonates in patients taking maintenance corticosteroid therapy.
- 3 Calcium and Vitamin D supplement in patients with known osteoporosis (previous fragility fracture, acquired dorsal kyphosis).

#### F Endocrine system

- 1 Metformin with Type 2 diabetes  $\pm$  metabolic syndrome (in the absence of renal impairment\*).
- 2 ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker in diabetes with nephropathy, i.e. overt urinalysis proteinuria or microalbuminuria (>30 mg per 24 h)  $\pm$  serum biochemical renal impairment\*.
- 3 Antiplatelet therapy in diabetes mellitus with co-existing major cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolaemia, smoking history).
- 4 Statin therapy in diabetes mellitus if coexisting major cardiovascular risk factors present.

\*Serum creatinine  $>150 \mu\text{mol l}^{-1}$ , or estimated GFR  $<50 \text{ ml min}^{-1}$ .

## ANNEXE 6 : Les critères diagnostiques de syndrome confusionnel aigu (« delirium »)

pour le DSM-IV et le CIM-10.

Les **critères diagnostiques du DMS-IV (de l'APA)** pour le « delirium » dû à une affection médicale générale F05.0 [293.0] :

- A. Perturbation de la conscience (c'est à dire, baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement) avec diminution de la capacité à mobiliser, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention.
- B. Modification du fonctionnement cognitif (telle qu'un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage) ou bien survenue d'une perturbation des perceptions qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.
- C. La perturbation s'installe en un temps court (habituellement quelques heures ou quelques jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.
- D. Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique, ou les examens complémentaires que la perturbation est due aux conséquences physiologiques directes d'une affection médicale générale.

Les **critères diagnostiques du CIM-10 (de l'OMS)** pour le « delirium » non induit par l'alcool ou d'autres substances psycho-actives F05 :

Le diagnostic repose sur la présence de manifestations, légères ou sévères, dans chacun des domaines suivants :

- A. Une altération de la conscience et de l'attention (allant d'un obscurcissement de la conscience au coma, avec une diminution de la capacité à diriger, focaliser, soutenir et déplacer l'attention) ;
- B. Une altération globale des fonctions cognitives (distorsion des perceptions, illusions et hallucinations, le plus souvent visuelles ; altération de la pensée abstraite et de la compréhension, avec ou sans idées délirantes passagères, mais comportant typiquement un certain degré d'incohérence ; altération de la mémoire immédiate et des faits récents, mais avec une relative préservation de la mémoire des faits anciens ; désorientation dans le temps et, dans les formes graves, désorientation dans l'espace et fausses reconnaissances) ;
- C. Des troubles psychomoteurs (hypo ou hyperactivité avec passage imprévisible de l'une à l'autre ; allongement du temps de réaction ; augmentation ou diminution du flux verbal ; exagération de la réaction de sursaut) ;
- D. Une perturbation du rythme veille-sommeil (insomnie ou, dans les cas graves, perte complète du sommeil ou inversion du rythme veille-sommeil ; somnolence diurne, aggravation nocturne des symptômes, rêves désagréables ou cauchemars pouvant persister au réveil sous la forme d'hallucinations) ;
- E. Des troubles émotionnels (par exemple : dépression, anxiété ou peur, irritabilité, euphorie, apathie ou perplexité anxieuse).

Le début est habituellement brutal, l'évolution est fluctuante au cours de la journée et la durée totale de l'épisode est inférieure à 6 mois. Le tableau clinique décrit ci-dessus est si caractéristique que l'on peut faire un diagnostic de delirium même si la cause sous-jacente n'est pas clairement identifiée.

*Remarque: La conception générale du delirium est identique dans le DSM-IV et le CIM-10. Les critères diagnostiques de la CIM-10 comportent des éléments supplémentaires: altération de la mémoire immédiate et des faits récents, avec une relative préservation de la mémoire des faits anciens, désorientation, troubles psychomoteurs et perturbation du sommeil.*



# Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

WILLIOT Cécile

**ETATS D'AGITATION AIGUS DE LA PERSONNE AGEE ET IATROGENIE  
MEDICAMENTEUSE. PLACE DU PHARMACIEN.**

**RESUME :**

Du fait du vieillissement de la population, les pathologies concernant les personnes âgées sont en progression. L'agitation est un symptôme apparaissant lors de nombreuses de ces pathologies qu'elles soient psychiatriques, organiques ou toxiques. De plus, la physiopathologie des sujets âgés et leur consommation importante de médicaments les exposent particulièrement au risque iatrogène. Les états d'agitation d'origine médicamenteuse prennent alors plus d'importance dans cette population, ainsi que l'iatrogénie des traitements symptomatiques de l'agitation (antipsychotiques, benzodiazépines). L'objectif de ce travail était alors d'étudier les différents liens existant entre les états d'agitation et l'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée et de proposer des solutions pour améliorer la prise en charge des patients âgés agités. Dans ces solutions, le pharmacien tient une place importante. En pratiquant la pharmacie clinique, il assiste le médecin dans la prescription chez le sujet âgé. Il peut aussi participer au développement d'outils informatiques d'aide à la décision et à la formation des professionnels de santé en pharmacothérapie gériatrique.

**MOTS CLEFS :** agitation, personne âgée, iatrogénie médicamenteuse, pharmacien, psychotropes.

**THESE SOUTENUE LE :** 1<sup>er</sup> décembre 2010

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

- Monsieur le Professeur Jean CALOP (Président du jury)
- Monsieur le Docteur Maxime DETAVERNIER (Directeur de thèse)
- Madame le Docteur Rola GRAND