



HAL
open science

**Polymédication et iatrogénie chez la personne âgée :
analyse d'ordonnances au sein d'une population
institutionnalisée**

Vincent Coffinet

► **To cite this version:**

Vincent Coffinet. Polymédication et iatrogénie chez la personne âgée : analyse d'ordonnances au sein d'une population institutionnalisée. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01171668

HAL Id: dumas-01171668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171668>

Submitted on 6 Jul 2015

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.

U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

COFFINET Vincent

Né le 12 Octobre 1987 à BOIS GUILLAUME

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 2015

POLYMEDICATION ET IATROGENIE CHEZ LA PERSONNE
AGEE : ANALYSE D'ORDONNANCES AU SEIN D'UNE
POPULATION INSTITUTIONNALISEE.

Président du jury : M. GILLES **GARGALA** MCU-PH à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Membres du jury : M Jean **DOUCET** PU-PH de thérapeutique, option clinique Médecine interne-Gériatrie

M^{me} ISABELLE **DUBUC** MCU à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

M^{me} ALICIA **SAUMON** Docteur en pharmacie

I. MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
M. Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE–COLLET	HCN	Imagerie médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique

M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II. PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie

Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Par délibération en date du 03 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Au professeur Doucet, d'avoir accepté de diriger ma thèse.

Au professeur Gargala, d'avoir accepté de présider ce jury ainsi que pour son aide et ses conseils.

A mes parents sans qui cette thèse n'aurait pas pu aboutir. Mon père pour son expertise en gériatrie, ma mère pour ses très nombreuses relectures. Et plus largement pour leur soutien indéfectible tout au long de mes études.

A Bertrand pour ses précieux conseils, Régis pour m'avoir aidé en informatique, et bien entendu Alicia pour son aide incommensurable ainsi que sa présence au sein du jury.

A Olivier, Kevin, François-Xavier, Alice et tous les autres que je suis fier de connaître et de compter parmi mes amis.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION.....	6
Partie 1 : Etat des lieux.....	7
I. La personne âgée.....	7
A. Définitions.....	7
B. Démographie	10
C. Modifications physiologiques liées à l'âge	13
1. Les altérations acquises du matériel génétique	13
2. Les défenses cellulaires contre le stress oxydatif.....	14
3. Les effets cliniques du vieillissement sur l'organisme.....	14
a. Au niveau de la composition corporelle	14
b. Au niveau du système nerveux.....	15
c. Au niveau du système cardio-vasculaire	16
d. Au niveau du système respiratoire.....	16
e. Au niveau de l'appareil locomoteur	16
f. Au niveau de l'appareil urinaire.....	17
g. Au niveau de l'appareil digestif.....	17
h. Au niveau de la peau et des phanères	18
i. Au niveau du système immunitaire.....	18
j. Au niveau de l'appareil génital	19
k. Au niveau des capacités de perception	19
4. limiter ou ralentir les effets du vieillissement.....	19
D. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge	20
1. Absorption.....	21
2. Distribution.....	22
3. Excrétion urinaire	22
4. Métabolisme	24

II. La polymédication.....	24
A. Causes de la polymédication	26
1. Raisons liées au patient : la polypathologie	26
2. Raisons liées au prescripteur	27
3. Raisons liées à l'entourage	27
B. Conséquences de la polymédication.....	28
1. L'iatrogénie	28
a. L'iatrogénie inévitable.....	30
b. L'iatrogénie évitable.....	30
c. Une vigilance accrue	31
2. La mauvaise observance.....	32
III. Optimisation de la prescription médicamenteuse chez la personne âgée.....	34
A. Savoir déprescrire.....	34
1. Arrêt des traitements prescrits pour des symptômes ou des maladies aiguës temporaires	34
2. Arrêt des traitements ayant perdu leur cible initiale.....	34
3. Arrêt en raison d'une espérance de vie courte	35
B. Les prescriptions suboptimales	35
1. L'insuffisance de traitement : L'underuse.....	35
2. L'excès de traitement : L'overuse	36
3. La prescription inappropriée : Le misuse	36
C. Les outils pour détecter les prescriptions inappropriées chez la personne âgée	37
1. Les outils développés à l'étranger	37
a. Les critères de Beers.....	37
b. Les critères de Zhan.....	39
c. Les critères de McLeod	40
d. Les critères STOPP and START (Irlande).	40

e.	Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments.....	41
✓	L'échelle du risque anticholinergique (ARS)	42
✓	L'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB)	43
✓	L'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS).....	43
2.	Les outils développés en France.....	44
a.	Une liste adaptée à la pratique française	44
b.	La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé : outil de la HAS.....	46
Partie 2 :	Etude	48
I.	Analyse pharmaceutique des prescriptions à l'EHPAD St Joseph.....	48
A.	Objectifs	48
B.	Méthode.....	48
1.	Contexte et patients	48
2.	Variables recueillies et outils	49
3.	Analyse pharmaceutique des prescriptions	50
a.	Méthode et outils d'analyse.....	50
b.	Identification et classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	50
C.	Résultats	53
1.	Description de la population	53
a.	Patients.....	53
b.	Prescriptions	55
c.	Médicaments.....	56
2.	Analyse pharmaceutique des ordonnances.....	57
II.	Discussion	70
A.	Description de la population étudiée et données de la littérature.....	70
B.	MPI : comparaison avec les données de la littérature	71
C.	Intérêts et limites de l'étude	74

D. Perspectives.....	77
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	95
Annexes.....	100

INTRODUCTION

La baisse de la mortalité au troisième âge et l'accroissement de l'espérance de vie sans incapacité s'expliquent, en partie, par une plus grande médicalisation des personnes âgées. Dans cette médicalisation, les médicaments (antihypertenseurs, antalgiques, antidépresseurs...) ont un impact important sur la qualité de vie et sur l'espérance de vie. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent environ 15% de la population alors qu'elles consomment près d'un tiers des prescriptions. La polymédication chez le sujet âgé est habituelle et souvent légitime car liée à la polypathologie. Elle augmente cependant le risque iatrogénique, diminue probablement l'observance des traitements et représente un coût élevé. Mieux prescrire chez le sujet âgé est ainsi un enjeu de santé publique. En effet, les accidents iatrogéniques des sujets âgés sont plus fréquents, plus graves, plus coûteux et plus évitables que ceux des sujets plus jeunes. Ainsi, 10 à 20% des admissions en urgence, contre 6.5% dans la population générale, sont en tout ou en partie liées à un effet indésirable médicamenteux chez les sujets âgés, fréquence semblant en hausse depuis 10 ans. L'incidence des accidents iatrogéniques survenant chez des sujets âgés vivant à domicile est estimée à 50/1000 personnes années et se révèle encore supérieure en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) estimée entre 1,19 et 7,26/100 résidents mois.

L'âge n'interdit aucun médicament, mais il modifie souvent les objectifs de traitements. Toute prescription médicamenteuse doit donc être précédée d'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient concerné. Si un médicament présente un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres, il est défini comme « potentiellement inapproprié ». Ces médicaments potentiellement inappropriés ont été recensés au sein d'une liste établie par Laroche, mais qui a elle seule ne suffit pas à prendre en compte tous les aspects de la prescription gériatrique. Divers outils ont été élaborés afin d'encadrer cette prescription si délicate.

Cette étude a pour objet de vérifier la connaissance et le respect de ces bonnes pratiques de prescription au sein d'un EHPAD, l'établissement Saint Joseph à Sotteville-les-Rouen comportant 155 résidents et près de 50 médecins intervenants.

PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX

I. La personne âgée

A. Définitions

La vieillesse connaît plusieurs définitions. Ainsi, l'organisation mondiale de la santé retient le critère d'âge de 65 ans et plus pour déclarer une personne « âgée ». La définition sociale se réfère quant à elle à l'âge de cessation d'activité professionnelle, plaçant ainsi le début de la vieillesse à 55-60 ans. En France la réglementation concernant les prestations sociales pour les personnes dites âgées utilise le seuil de 60 ans. L'âge de 75 ans est plus pertinent si l'on veut prendre en compte les populations les plus exposées aux risques de perte d'autonomie et à la fragilité.

Il est établi aujourd'hui que le vieillissement est un processus évolutif hétérogène difficile à caractériser. D'une façon didactique, on peut distinguer trois modes évolutifs principaux :

- Le vieillissement réussi (*successful aging*) avec atteinte minimale ou non des fonctions physiologiques et absence de pathologie.
- Le vieillissement habituel ou usuel (*usual aging*) avec des atteintes considérées comme physiologiques, liées à l'âge de certaines fonctions mais sans pathologie bien définie.
- Le vieillissement avec pathologies sévères évolutives ou compliquées et/ou handicaps (*pathological aging*), responsables le plus souvent d'un état de dépendance majeure.

La notion de fragilité est un concept gériatrique récent qui s'est développé dans les années 80 en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada). Elle a l'intérêt de décrire une population type nécessitant une prise en charge médico-psycho-sociale spécifique par des médecins spécialisés en gériatrie. Ce concept de fragilité peut se concevoir comme un vieillissement intermédiaire entre le vieillissement habituel et le vieillissement pathologique.

Ce terme suggère un état d'instabilité avec risque de perte fonctionnelle ou de majoration de la perte fonctionnelle existante. L'incapacité du sujet n'est pas installée mais peut survenir à l'occasion d'une pathologie aiguë ou fonction d'évènements extérieurs, même minimes. On peut considérer que 10 à 20% des personnes âgées de 65 ans et plus sont fragiles. Cette proportion augmente rapidement avec l'âge pour atteindre 46% chez les plus de 85 ans. (1)

D'une façon générale, le vieillissement a pour conséquence de diminuer les capacités de réserves de l'organisme, capacités fonctionnelles qui ne sont pas utilisées dans les conditions de base, mais mises en jeu dans des circonstances comme l'effort, le stress, les agressions, ou encore les maladies. Aussi l'organisme âgé est moins capable de répondre et de faire face dans ces situations (2). Ce concept indique que les sujets âgés *fragiles* fonctionnent dans un équilibre précaire entre la bonne santé et la maladie, l'autonomie et la dépendance, équilibre qui peut être rompu par une agression (maladie, stress, traumatisme...) parfois mineure. Les conséquences de la fragilité sont la survenue de pathologies en cascade (une maladie entraînant la décompensation d'une autre maladie jusque-là latente et équilibrée, et ainsi de suite), d'hospitalisations à répétition, d'une perte d'indépendance, ou d'une entrée en institution.

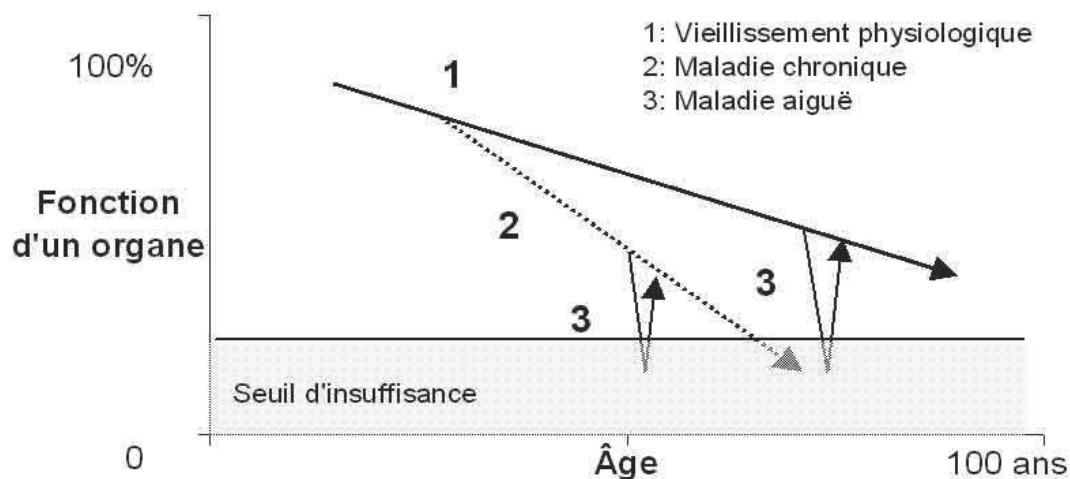


Figure 1 : raisonnement gériatrique d'après le modèle de Bouchon

Le modèle « 1+2+3 » de Bouchon schématise cette décompensation fonctionnelle.

Il repose sur le concept de recherche de la cause de la décompensation, avec le « 1 » qui représente le vieillissement d'organe qui n'est jamais responsable à lui seul d'une décompensation, le « 2 » la pathologie d'organe (par exemple une insuffisance coronarienne) et le « 3 » le facteur déclenchant (par exemple une anémie entraînant une décompensation ventriculaire gauche). (3)

Les principaux syndromes de décompensation d'un état fragile ont été décrits et il convient aux professionnels de santé de savoir les reconnaître :

- Le syndrome d'immobilisation : la grabatisation aiguë se définit comme l'impossibilité d'assurer seul les transferts.
- Le syndrome d'hypercatabolisme auto-entretenu (cachexie inflammatoire) : toute pathologie avec destruction tissulaire ou nécessitant une cicatrisation va entraîner un hyper-catabolisme commandé par les cytokines. Cet hyper-catabolisme aggrave les modifications métaboliques liées à l'âge telles que l'insulinorésistance avec augmentation de la tendance hyperglycémique et l'hyperparathyroïdisme secondaire majorant la fonte osseuse et la protéolyse musculaire. Le muscle étant la principale réserve de glycogène, on observe alors chez le sujet âgé fragile une fonte musculaire rapide entraînant une réponse inflammatoire auto-entretenu par le dérèglement des systèmes physiologiques conduisant à la sarcopénie. Plus le sujet est dénutri, moindre est la rapidité de sécrétion des cytokines, plus long est le syndrome d'hypercatabolisme et plus importante est la consommation de ses réserves nutritionnelles. Maladie après maladie, le sujet voit ses réserves nutritionnelles diminuer, ce qui entraîne une diminution de sa capacité de réponse immunitaire. Il faut y associer le phénomène de cascade qui correspond à une décompensation d'organes en série par réaction en chaîne d'une fonction sur une autre
- Le syndrome confusionnel : le sujet âgé fragile est particulièrement exposé à la confusion mentale en cas d'affection aiguë ou de modification d'environnement (institutionnalisation, hospitalisation).
- Le risque iatrogénique : il est majeur dès que la complexité des thérapeutiques s'accroît. Il explique à lui tout seul 10% des hospitalisations des sujets de plus de 80 ans.
- Le syndrome de glissement : il s'agit d'un état confuso-dépressif faisant suite, après un intervalle libre, à une affection guérie, mais qui a « épuisé » les réserves physiologiques du sujet.

- Le syndrome de la tortue et de la régression psychomotrice : la chute du sujet âgé fragile est un événement récurrent. Elle peut s'accompagner d'une impossibilité de se relever seul, surtout lorsque la personne âgée est sur le dos (syndrome de la tortue). En dehors des traumatismes physiques, la chute peut s'accompagner d'une régression psychomotrice dont le délai d'apparition est de quelques heures, voire quelques jours après la survenue de la chute.

B. Démographie

Au 1^{er} janvier 2013, on comptait en France hors Mayotte 65 586 000 habitants dont 8.5% avaient entre 65 et 74 ans (soit plus de 5.5 millions de personnes) et 9% avaient 75 ans et plus (soit 5.9 millions de personnes). Au sein de cette population âgée, les femmes occupent une place plus importante que les hommes.

	femme	homme	ensemble
65-74 ans	8,8	8,2	8,5
75 ans et plus	11	7	9

Tableau 1 : Proportion de la population française exprimée en % par sexe et par âge au 1er janvier 2013

La part des personnes âgées dans la société ne cesse de croître au cours des dernières décennies.

	0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65-74 ans	75 ans et plus
1993	15 892 353	31 497 221	2 987 021	4 829 711	3 645 696
2013 (p)	16 175 517	33 807 563	4 106 887	5 581 546	5 914 344

Tableau 2 : Evolution de la structure de la population française

Les projections de population nous indiquent aussi que cet accroissement va se poursuivre au cours des années à venir.

	60-74 ans	75 ans et plus
2015	15,5	9,3
2030	17,1	12,3
2040	16,3	14,7
2060	15,9	16,2

Tableau 3 : Projection de population par groupe d'âge en 2060 (en %)

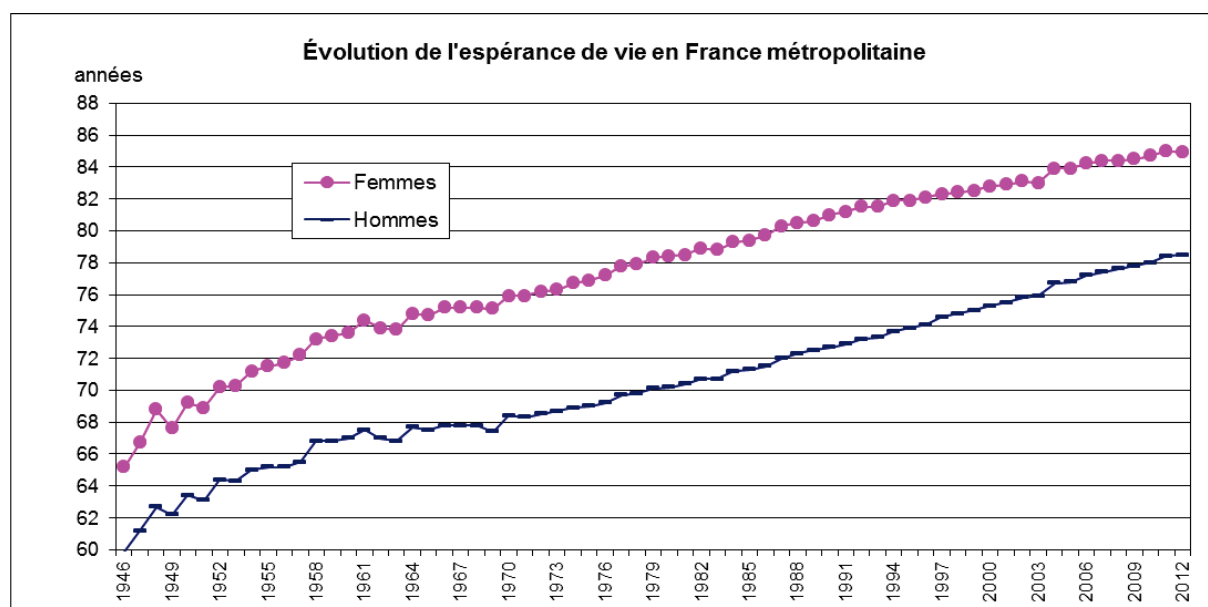
Cette évolution est la résultante de l'augmentation de l'espérance de vie au fil du temps. Pour rappel, l'espérance de vie correspond au nombre moyen d'années de vie des personnes d'une classe d'âge donnée. Elle est calculée de la façon suivante : pour l'espérance de vie des femmes nées en 1950 on détermine la date à laquelle 50% de ces femmes sont décédées. L'espérance de vie peut aussi être calculée à un âge donné, par exemple à 60 ans.

Cette évolution démographique concerne directement le système de santé et les médecins, car l'incidence et la prévalence de nombreuses maladies augmentent avec l'âge et leur retentissement est plus sévère chez ces personnes. Par ailleurs, plusieurs facteurs concourent à faciliter l'accès aux soins des personnes âgées. Les mentalités évoluent, l'éducation sanitaire du public s'améliore et les progrès médicaux permettent d'effectuer des soins à des personnes de plus en plus fragiles. (4)

L'espérance de vie des femmes dans la population française est plus élevée que celles des hommes comme le montre le tableau suivant.

	Hommes			Femmes		
	2000	2005	2012 (p)	2000	2005	2012 (p)
0 an	75,2	76,7	78,4	82,8	83,8	84,8
1 an	74,6	76	77,8	82,1	83,1	84,1
20 ans	56	57,4	59	63,4	64,3	65,3
40 ans	37,2	38,4	39,9	43,9	44,8	45,7
60 ans	20,4	21,4	22,6	25,6	26,4	27,2

Tableau 4 : Evolution de l'espérance de vie selon le sexe et l'âge



Résultats 2010, 2011 et 2012 provisoires arrêtés à fin 2012

Champ : France métropolitaine

Source: Insee, statistiques de l'état civil et estimations de population consulté le 13/05/2013

Il est également nécessaire de s'intéresser à la qualité des années de vie. S'est ainsi qu'est né le concept d'espérance de vie sans incapacité. Son mode de calcul est comparable à celui de l'espérance de vie, en prenant compte du délai nécessaire pour que 50% des personnes soient décédées ou atteintes d'une incapacité. Les mesures d'espérance de vie sans incapacité ont montré que l'allongement de la vie observé au cours des dernières années s'est accompagné d'une diminution du nombre moyen d'années vécues en incapacité par chaque individu. (2)

C. Modifications physiologiques liées à l'âge

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante de facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie.

D'une façon générale, le vieillissement entraîne une diminution des capacités fonctionnelles, dont l'intensité est très variable d'un organe à l'autre. De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie très fortement d'un individu à l'autre. Pour la plupart des fonctions, vieillir correspond à une limitation de l'aptitude de l'organisme à s'adapter à une situation mettant en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladie aiguës).

La connaissance des effets du vieillissement est nécessaire pour comprendre la physiopathologie et/ou les manifestations particulières de certaines maladies chez les sujets âgés. Enfin, les effets du vieillissement sur l'organisme modifient les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des médicaments et il est important de bien les connaître pour optimiser la prescription médicamenteuse en gériatrie.

1. Les altérations acquises du matériel génétique

Au cours du vieillissement les systèmes cellulaires de réparation de l'ADN sont de moins en moins efficaces, alors que les agressions (radicaux libres, rayonnements, ...) altérant son intégrité se multiplient, ce qui conduit à des mutations par délétions ou expansions. De plus, au cours de chaque division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd une partie de son matériel génétique et se raccourcit, ce qui pourrait être une sorte d'horloge biologique de la cellule. Il est à noter que l'enzyme qui permet d'éviter cette perte de matériel, la télomérase, est de moins en moins efficace chez la personne âgée. Ces différents processus conduisent à des modifications de l'expression de certains gènes et du contrôle de la division cellulaire. (5)

2. Les défenses cellulaires contre le stress oxydatif

Les radicaux libres sont formés au cours du métabolisme cellulaire de l'oxygène, notamment dans les mitochondries. Ces substances réactives se combinent avec des molécules de la cellule (acides nucléiques, lipides, protéines) et entraînent des lésions, notamment membranaires. Les cellules se défendent contre ces agressions par des enzymes anti-oxydantes capables d'inactiver les radicaux libres (catalase, superoxyde dismutase) et par des substances anti-oxydantes capables de les piéger (vitamine E, vitamine C, carotène), mais aussi par les systèmes de réparation des dégâts occasionnés.

Le vieillissement est associé à une augmentation de production des radicaux libres et à une diminution des capacités de défense anti-oxydante et de réparation, conduisant à un état de stress oxydatif. Il est intéressant de noter que les radicaux libres sont aussi impliqués dans la physiopathologie de plusieurs maladies fréquentes chez le sujet âgé comme l'athérosclérose, le cancer, le diabète... Toutefois, l'intérêt de l'administration de médicaments antioxydants n'a pas été établi chez l'être humain.

Un autre système de protection contre le stress biologique, les Heat Shock Protein (HSP), est impliqué dans les processus de vieillissement. Des agressions très diverses (thermiques, infectieuses,...) induisent la production des HSP. Ces protéines rendent les cellules plus résistantes vis-à-vis des agressions, protègent les macromolécules, stimulent les processus de réparation cellulaire et le catabolisme des protéines endommagées. Au cours du vieillissement, on note une forte diminution de la production des HSP ; ainsi les conséquences biologiques d'une agression sont plus prononcées chez les individus âgés. (5)

3. Les effets cliniques du vieillissement sur l'organisme

a. Au niveau de la composition corporelle

Alors que le poids reste stable ou diminue légèrement au cours du temps, la masse maigre diminue de façon importante et la masse grasse augmente.

La dépense énergétique de repos diminue d'environ 2% par décennie principalement du fait de la diminution de la masse maigre. Les besoins énergétiques de la personne âgée sont donc légèrement inférieurs à ceux des adultes jeunes ayant le même niveau d'activité physique.

L'augmentation de la masse grasse aura pour conséquence une accumulation plus importante des médicaments liposolubles, ce qui augmente leur durée d'action (ex : les benzodiazépines).

b. Au niveau du système nerveux

Le vieillissement du système nerveux central (SNC) est principalement marqué par un ralentissement de la transmission synaptique et par une augmentation du temps de réaction, ce qui influence toutes les fonctions du SNC.

On constate également une réduction des performances mnésiques, portant notamment sur la mémoire immédiate. Le poids du cerveau et le nombre de neurones diminuent au cours de l'avancée en âge. De plus, le nombre de dendrites et de connexions entre neurones diminue.

La durée du sommeil diminue avec l'avancée en âge et son organisation est modifiée, avec une fragmentation, des micro-éveils et des altérations qualitatives du sommeil paradoxal. La sécrétion de mélatonine par l'épiphyse est diminuée, contribuant à une moins bonne organisation des rythmes circadiens.

La sensibilité des osmorécepteurs hypothalamiques est diminuée au cours de l'avancée en âge et explique la baisse de la sensation de soif chez les sujets âgés déshydratés.

Le temps de conduction nerveuse des nerfs périphériques augmente, et la principale conséquence est une baisse de la sensibilité proprioceptive qui favorise l'instabilité posturale.

Le système nerveux autonome est aussi modifié : l'activité du système sympathique est accrue, avec une augmentation des taux plasmatiques des catécholamines et une augmentation des décharges des nerfs sympathiques. D'autre part, les réponses sont réduites du fait d'une diminution de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques.

L'ensemble de ces modifications concourt à majorer la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées à l'égard des agressions et, notamment, le risque de syndrome confusionnel.

c. Au niveau du système cardio-vasculaire

Le débit cardiaque au repos et à l'effort ne diminue pas au cours du vieillissement. Néanmoins le cœur subit des modifications importantes.

- La masse cardiaque est légèrement augmentée avec hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée et augmentation de taille de l'oreillette gauche.
- La réponse cardiaque à l'effort d'un sujet âgé est très différente de celle d'un sujet jeune. Pour le même effort, l'accélération de la fréquence cardiaque est moins importante chez le sujet âgé que chez les adultes plus jeunes.
- Le système artériel devient moins compliant au cours du vieillissement du fait de l'altération des fibres élastiques et de la rigidification du collagène. L'accroissement de la rigidité artérielle entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique et pulsée.

d. Au niveau du système respiratoire

Au cours du vieillissement la capacité ventilatoire diminue. La capacité de diffusion du CO est altérée, ce qui traduit une diminution des échanges gazeux de la barrière alvéolocapillaire. La pression partielle en oxygène du sang artériel diminue avec l'avancée en âge alors que la pression en gaz carbonique est inchangée.

e. Au niveau de l'appareil locomoteur

On constate au cours du vieillissement une diminution de la masse (sarcopénie) et de la force musculaire. Sur le plan histologique, cela se traduit par une diminution de la densité des fibres musculaires. La masse osseuse diminue avec l'avancée en âge. Chez la femme, cette perte osseuse est amplifiée par les modifications du contexte hormonal liées à la ménopause. Par ailleurs, on constate une diminution de la résistance mécanique de l'os de façon indépendante du degré d'ostéoporose. Enfin les articulations et le cartilage sont l'objet de remaniement de type arthrosique, altérant considérablement la congruence articulaire.

f. Au niveau de l'appareil urinaire

En vieillissant, le nombre de néphrons fonctionnels diminue de façon importante, induisant une réduction du débit de filtration glomérulaire. La clairance de la créatinine des sujets âgés de 80 ans est d'environ la moitié de celle des sujets âgés de 20 ans ayant le même poids. Toutefois les différences interindividuelles semblent importantes.

- La capacité du rein à concentrer ou au contraire à diluer les urines est diminuée chez les personnes âgées, entraînant une réponse moins efficace de la régulation du bilan hydrique et sodé, notamment en cas de surcharge hydrosodée ou au contraire de déshydratation.
- La fonction rénale endocrine chez le sujet âgé est aussi altérée, comme en témoigne la diminution de la sécrétion d'érythropoïétine et la capacité d'hydroxylation de la vitamine D.
- La capacité de la vessie diminue avec l'âge. Chez les hommes et les femmes âgés, la vidange de la vessie est moins complète que chez les adultes plus jeunes et le résidu post-mictionnel augmente avec l'âge.

g. Au niveau de l'appareil digestif

Le flux salivaire n'est pas modifié en l'absence de facteurs pathologiques. Chez les sujets âgés autonomes et en bonne santé, le temps de transit intestinal est semblable à celui des sujets jeunes, mais l'exonération des selles est plus difficile du fait de modifications de l'innervation et de la compliance rectale. La fonction exocrine du pancréas est altérée au cours du vieillissement, sans que cela ait de conséquence clinique.

De façon physiologique, environ 30% des sujets âgés de 80 ans et plus ont une gastrite atrophique, entraînant une réduction de la sécrétion acide et une hypochlorhydrie. Il en résulte une diminution des défenses anti-infectieuses et une diminution de l'absorption du fer et de la vitamine B12.

La masse hépatique diminue progressivement au cours du vieillissement sans conséquences sur les fonctions physiologiques du foie. Toutefois, le vieillissement hépatique peut influencer la pharmacocinétique de certains médicaments.

h. Au niveau de la peau et des phanères

Le vieillissement cutané est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme, un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et une diminution du nombre de mélanocytes. Les modifications en zones exposées à la lumière sont plus marquées.

La peau du sujet âgé est plus fine, plus ridée, plus sèche, plus lâche, et plus sujette aux lésions dégénératives. Par ailleurs, on note au niveau de la peau une diminution avec l'âge de la fonction barrière, de la capacité de cicatrisation et de la production de vitamine D.

Les modifications de la peau participent à l'altération de la thermorégulation observée chez les sujets âgés.

Le taux de croissance des ongles diminue avec l'âge, ainsi que la vitesse de croissance des cheveux.

i. Au niveau du système immunitaire

La réponse immunitaire humorale est globalement conservée chez les personnes âgées.

L'immunisation conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé. En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont modifiées.

La réaction d'hypersensibilité cutanée à un panel d'antigènes est diminuée. Le nombre et les fonctions des différentes populations de lymphocytes T sont modifiés par le vieillissement.

j. Au niveau de l'appareil génital

Chez la femme la ménopause est responsable de modifications de la sécrétion des hormones sexuelles, avec arrêt de la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone. Les glandes mammaires, l'utérus et les ovaires involuent progressivement, et la muqueuse vaginale s'atrophie et devient plus sèche.

Le vieillissement chez l'homme s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de testostérone.

k. Au niveau des capacités de perception

Les effets du vieillissement sur l'œil et les voies nerveuses concernées sont complexes. Les principales conséquences sont la diminution de l'acuité visuelle et de la sensibilité au contraste, et un rétrécissement du champ visuel. Le seuil visuel et la perception des couleurs sont altérés. La production du film lacrymal est diminuée et peut conduire à une sécheresse oculaire, notamment en cas d'utilisation de médicaments favorisant.

Le vieillissement entraîne une perte auditive appelée presby-acousie. Cette perte auditive est bilatérale.

La sensibilité gustative semble diminuer au cours du vieillissement.

On note également une diminution de la capacité olfactive. (4)

4. *Limiter ou ralentir les effets du vieillissement*

Si le vieillissement est un processus complexe, naturel et inéluctable, certains travaux de recherche récents montrent qu'il est possible de l'influencer par certaines modifications de l'environnement, de mode de vie, ou encore par des interventions biologiques.

La pratique régulière de l'exercice physique a des effets positifs sur les fonctions cardiovasculaires, respiratoires et musculaires : augmentation du débit cardiaque, de la capacité ventilatoire, ralentissement de la perte de masse musculaire (voire augmentation de celle-ci), augmentation de la capacité aérobie maximale. On décrit également des effets favorables sur le plan métabolique (moindre insulino-résistance) et sur le plan cognitif et psychologique.

La malnutrition protéino-énergétique représente un facteur de morbidité et mortalité bien établi en gériatrie. Une alimentation riche en sodium pourrait jouer un rôle favorisant le vieillissement artériel et notamment l'augmentation de rigidité de la paroi artérielle.

La correction des déficits hormonaux observés au cours du vieillissement est une autre approche proposée. Les effets positifs du THS (traitement hormonal substitutif) de la ménopause par des œstrogènes sur le vieillissement chez la femme, notamment sur le plan de l'os, sont bien établis. D'autres suppléments hormonaux font l'objet de recherches (hormone de croissance [GH], déhydroépiandrostérone [DHEA], testostérone, mélatonine) mais leurs effets sont en cours d'évaluation.

L'inhibition de la glycation non enzymatique des protéines pourrait retarder certains effets du vieillissement cardiovasculaire. (5)

D. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge

L'âge est un facteur essentiel de variations des paramètres pharmacocinétiques des médicaments.

Les changements dus à l'âge obligent à modifier le traitement. En effet :

- L'incidence des maladies chroniques augmente avec l'âge, et les personnes âgées consomment d'avantage de médicaments que les plus jeunes. Il en résulte que la compétition entre médicaments pour les isoformes du cytochrome P-450 est plus fréquente.

- La concentration plasmatique d'albumine diminue de sorte que les sites de liaison diminuent également. Il peut en résulter une augmentation de la fraction libre du médicament en circulation.
- La masse maigre du corps diminue, et le changement du volume de distribution de certains médicaments peut obliger à modifier la posologie.
- Le poids du foie diminue, entraînant une baisse de l'élimination présystémique des médicaments.

L'expression des isoformes de cytochrome P-450 change quand l'âge augmente, d'où une diminution de la capacité à oxyder les médicaments.

L'induction enzymatique peut être maintenue ou diminuée chez le sujet âgé, selon le médicament concerné.

1. Absorption

Avec l'avancée en âge, on note : une diminution du nombre de cellules actives pour l'absorption, une augmentation du pH gastrique, un ralentissement de la vidange gastrique et de la motilité intestinale et une diminution du débit sanguin intestinal.

L'absorption des médicaments est sensible aux valeurs de pH du tractus gastro-intestinal et à la vidange gastrique. On peut imaginer une variation de la vitesse d'absorption, de la quantité globale absorbée et de la biodisponibilité.

L'absorption du paracétamol et de l'acide acétylsalicylique n'est pas modifiée. Les concentrations plasmatiques de propranolol sont augmentées. Toutefois, ces modifications sont sans rapport avec l'absorption ; les différences s'expliquent par une diminution de la vitesse d'élimination en relation avec l'excrétion rénale ou le métabolisme.

Ces derniers exemples mettent en lumière les difficultés d'interprétation des résultats. En effet, une modification des concentrations plasmatiques n'est pas toujours le fait d'une variation d'absorption, mais aussi du volume de distribution et/ou de la clairance.

En conclusion, l'absorption des médicaments n'est généralement pas modifiée chez la personne âgée.

2. Distribution

Diminution du taux d'albumine.

Modifications des différents compartiments de l'organisme :

- Lorsque l'eau totale représente 15% du poids du corps à 20 ans, elle n'en représente plus que 10 à 80 ans.
- Entre 18 et 85 ans, la masse grasseuse évolue de 18 à 36% du poids du corps chez l'homme et de 33 à 48% chez la femme.
- Parallèlement, la masse maigre diminue ainsi que la masse musculaire.

Modification du poids des organes (diminution ou augmentation).

Diminution des débits sanguins cardiaque, rénal et hépatique.

Modifications liées à l'albumine : elles engendrent des variations de la fixation protéique alors que les changements des différents compartiments de l'organisme ont un impact sur le volume de distribution.

Diminution du taux de fixation protéique : elle a été décrite pour la phénytoïne, la warfarine... pour le diazépam ou le chlordiazepoxide ; aucune modification de la liaison protéique n'a été mentionnée.

Augmentation significative du volume de distribution : elle apparaît pour le diazépam. Une corrélation existe entre la valeur du volume de distribution et l'âge du sujet.

3. Excrétion urinaire

Baisse du débit de filtration glomérulaire, pour un sujet de 70 ans, de l'ordre de 35% par rapport à la valeur obtenue chez l'adulte de 20 ans.

Fonction tubulaire également modifiée ; la capacité de réabsorption est moindre ; le processus de sécrétion est également atteint.

Débit sanguin rénal diminué.

Influence des variations de la filtration de la réabsorption et de la sécrétion sur la clairance rénale, le mécanisme d'élimination, la $\frac{1}{2}$ vie. Chez la personne âgée, les variations physiologiques évoquées laissent penser que l'excrétion urinaire des médicaments est modifiée en dehors de toute modification d'insuffisance rénale vraie.

La fonction rénale peut être évaluée au moyen de la clairance de la créatinine. Il existe alors 2 formules auxquelles le praticien peut se référer : la formule de Cockcroft-Gault et celle de MDRD (modified diet in renal disease).

Formule de Cockcroft-Gault :

$$Clcr (ml.min^{-1}) = [(140 - \text{âge}) * \text{poids}] / [0.814 * \text{créatininémie}]$$

Avec : âge (années), créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), facteur de correction si femme (*0.85)

Formule de MDRD :

$$Clcr (ml/min/1,73m^2) = 186 * (\text{créatininémie} * 0,0113)^{-1.154} * \text{âge}^{-0.203}$$

Avec : âge (années), créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) ; facteur de correction si femme (*0.742), si race noire (*1.212)

En 2006, Laroche a comparé les deux formules chez 2765 patients âgés de 75 ans et plus. Elle conclut que « chez la personne âgée, la formule de MDRD surestime la fonction rénale et celle de Cockcroft-Gault la sous-estime ; la vraie valeur se situe certainement entre les deux estimateurs » (6)

Les exemples les plus intéressants concernent les médicaments dont l'excrétion urinaire est prépondérante ; leur élimination est ralentie chez la personne âgée. Ainsi pour le furosémide : augmentation des concentrations plasmatiques, diminution de la quantité éliminée et augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie. Ce phénomène est lié à une réduction de la sécrétion tubulaire due à une baisse du débit sanguin rénal. D'autres médicaments sont éliminés plus lentement en raison d'une moindre sécrétion tubulaire.

4. Métabolisme

Le métabolisme hépatique des médicaments dépend, pour certains d'entre eux, du flux sanguin hépatique (médicaments ayant un « effet de premier passage »), pour d'autres, de l'activité enzymatique du foie. Le débit hépatique diminue avec l'âge, en moyenne de 40% chez un sujet de 65 ans par rapport à un sujet de 25 ans. Cela a une importance pour les médicaments qui ont un effet de premier passage hépatique, sauf si le métabolite a une activité similaire à celle de la molécule mère (ex : Avlocardyl®). Avec l'âge, l'effet de premier passage diminue, augmentant la biodisponibilité des médicaments et le risque de toxicité. C'est le cas par exemple pour les antagonistes du calcium. (7)

Le métabolisme hépatique d'autres médicaments comme la phénytoïne ou la warfarine dépend de l'activité enzymatique liée au cytochrome P450. Ce métabolisme oxydatif diminue avec l'âge et les conséquences dépendent du degré d'activité du métabolite formé. C'est également à ce niveau que se situent le plus souvent les interactions médicamenteuses et il faut savoir y penser chez des sujets âgés polymédiqués. (4)

II. La polymédication

La littérature déclare la polymédication facteur de risque indépendant de la fréquence et de la gravité des accidents iatrogènes chez le sujet âgé. En tout ou partie, 20% des hospitalisations seraient liées à un accident iatrogène médicamenteux chez l'octogénaire. (8)

Le seuil de « dangerosité », en raison du risque élevé d'interférences médicamenteuses, du risque d'erreur d'administration ou d'accumulation, se situe pour la plupart des auteurs à 5 médicaments différents au moins pris quotidiennement. On parle de polymédication lorsque la prescription quotidienne dépasse ce seuil de cinq.

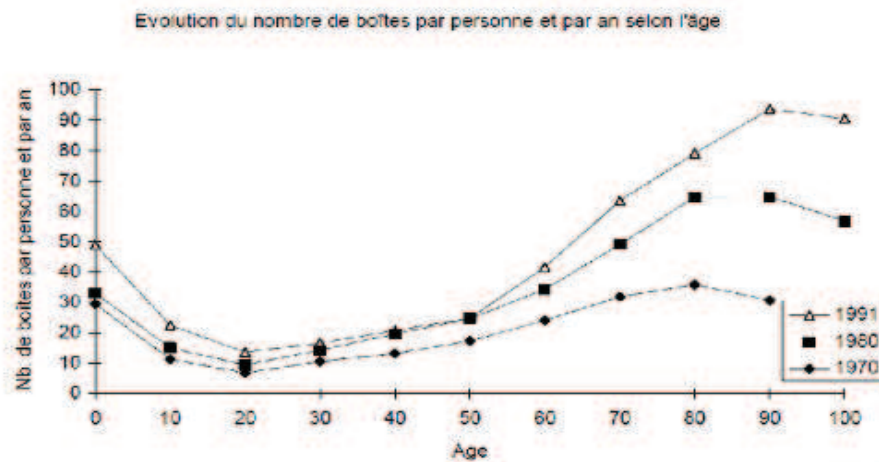


Figure 2 : évolution du nombre de boîtes acquises par personne et par an (Lecomte TH. La consommation médicamenteuse en 1991. Evolution 1970-1980-1991. Pairs : CREDES ; 1994)

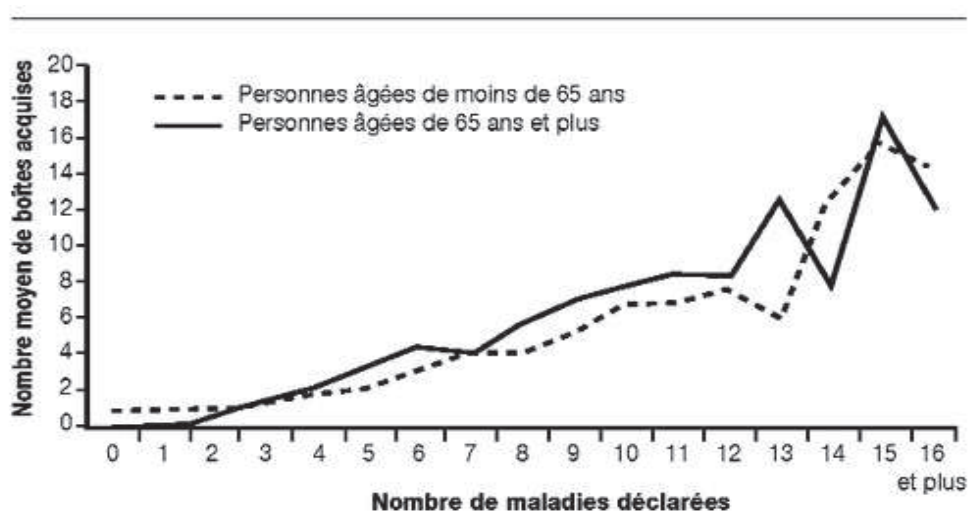
Dans l'étude PAQUID, sur un échantillon de 3777 personnes âgées vivant à domicile (âge moyen 75,4 ans), 40% d'entre elles prenaient plus de cinq médicaments différents par jour. Or, il existe une augmentation quasi linéaire entre la prévalence des effets indésirables et le nombre de médicaments prescrits aux patients. Face à cette situation, il est impératif d'avoir une méthode pour minimiser les effets indésirables et faire des choix rationnels pour réduire le nombre de médicaments. L'ANDEM (agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale), dans les recommandations sur la prescription plurimédicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans, propose la conduite suivante : « il est nécessaire de hiérarchiser les objectifs thérapeutiques en prenant en compte le pronostic vital et fonctionnel et la qualité de vie ».

A. Causes de la polymédication

Les raisons de cette surconsommation sont multiples. Elles peuvent tenir du patient, du prescripteur, de l'entourage, de l'évolution des médicaments, de l'industrie pharmaceutique et de l'évolution des connaissances. (9)

1. Raisons liées au patient : la polypathologie

La polypathologie est importante et en augmentation. On admet que les sujets de plus de 75 ans présentent en moyenne de 3 à 5 pathologies aiguës ou chroniques. Il en résulte une importante polymédication susceptible de générer des effets indésirables pouvant eux-mêmes être facteurs de prescriptions correctrices. (7)



Source : CREDES, Enquête ESPS 2000.

Figure 3 : augmentation du nombre de boîtes de médicaments acquises en fonction du nombre de maladies déclarées (CREDES, enquête ESPS 2000)

Les principales pathologies rencontrées sont les pathologies cardiovasculaires, les maladies ostéoarticulaires, les troubles neuropsychiatriques et les maladies métaboliques.

En regard, les familles médicamenteuses les plus prescrites concernent : le système cardiovasculaire (35%), le système nerveux central (15%), le système digestif et métabolique (14,5%). Dans ce contexte de pathologies multiples, le médicament est souvent une chance. Il permet d'atténuer les symptômes, de prévenir certaines complications et parfois même de guérir. Cependant, chaque pathologie n'appelle pas, loin s'en faut, un traitement médicamenteux. La polymédication augmente le risque iatrogène, diminue la qualité d'observance et a un coût élevé. Pour rappel la dépense remboursée par l'assurance maladie, tous régimes confondus, représente 26,8 Md€, soit 74,5 % de l'achat total de médicaments. La prise en charge des médicaments représente une part significative (17%) de la dépense de l'assurance maladie. (10)

2. Raisons liées au prescripteur

Naturellement, le médecin souhaite aider au mieux son patient et également soulager son entourage. Cependant, chez la personne âgée, l'analyse des symptômes n'est pas toujours facile ne permettant pas de distinguer pathologie et plainte fonctionnelle. Le diagnostic des pathologies est souvent difficile du fait d'une symptomatologie complexe et parfois peu évocatrice. Le rapport bénéfice/risque des médicaments n'est pas toujours parfaitement posé. Quant aux objectifs, ils peuvent également faire l'objet d'une analyse insuffisante entre traitement curatif ou préventif, qualité de vie et quantité de vie. De ce fait, la nécessaire hiérarchisation des traitements peut s'avérer difficile et non réellement réalisée. Leur indispensable réévaluation avec le temps n'est pas toujours suffisante, conduisant au renouvellement de médicaments devenus inutiles ou, plus grave, dangereux. (11)

3. Raisons liées à l'entourage

Un certain nombre de surprescriptions peuvent être liées à l'entourage, qu'il s'agisse de l'entourage familial ou de l'entourage soignant. L'entourage familial est souvent ambivalent : d'un côté il ne souhaite pas d'acharnement diagnostique et thérapeutique, de l'autre il manifeste son inquiétude et sa demande de prise en compte d'un symptôme ou d'une plainte nouvelle.

De plus, qu'il s'agisse de l'entourage familial ou soignant, des demandes fortes de prescription peuvent se manifester par exemple chez les patients présentant une démence avec des troubles comportementaux.

Il n'y a d'ailleurs parfois pas d'autres solutions que d'y recourir (prescriptions de psychotropes par exemple) pour soulager cet entourage épuisé par les cris, l'agitation, les déambulations du patient. Il est parfois difficile pour le prescripteur de se situer entre toutes ces demandes plus ou moins contradictoires et l'analyse la plus objective possible de la situation. (11)

B. Conséquences de la polymédication

1. L'iatrogénie

L'accident iatrogénique est défini comme toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme, à des fins de prophylaxies, de diagnostic ou de traitement. Elle exclue les intoxications volontaires ou accidentelles et les toxicomanies, mais aussi les erreurs d'observance (OMS, 1969).

La polymédication est le principal facteur de risque iatrogène chez la personne âgée. Les médicaments incriminés se répartissent en 3 grands groupes, stables au cours du temps : les médicaments cardiovasculaires, les psychotropes et un groupe de médicaments, incluant en particulier les AINS, les corticoïdes et les antiparkinsoniens. Les conséquences de la pathologie iatrogène sont plus graves chez le sujet âgé. En effet, la survenue d'une hypotension orthostatique peut entraîner une chute traumatique ; une déshydratation secondaire à la prise de diurétiques peut être responsable d'une intoxication digitalique... (7). L'OMS estime à 10 à 20% le pourcentage d'hospitalisations liées à un accident iatrogène médicamenteux chez le sujet de plus de 65 ans.

Une méta-analyse publiée en 2002 par Beijer *et al.* estime à 16,6% le taux moyen d'hospitalisation lié à un problème médicamenteux chez le sujet âgé, versus 10% chez l'adulte de moins de 65 ans. (12)

L'étude française prospective de Doucet *et al.* (13) a été réalisée à partir de 2814 admissions consécutives de sujets âgés de 70 ans et plus (âge moyen de 82,4 ans). Elle a étudié 500 « adverse drug events » (effets indésirables médicamenteux) probables présents à l'admission. Les médicaments les plus souvent impliqués étaient ceux du système cardiovasculaire (43,7%) et les psychotropes (31,1%).

Une interaction médicamenteuse était impliquée dans 60,6% des accidents, une posologie excessive dans 14,8%. Fait moins connu, car souvent non recensé dans les enquêtes, la survenue d'un événement intercurrent aigu, le plus souvent une déshydratation, était retrouvée dans 44,2% des cas. 40,2% des accidents ont été considérés comme évitables, comme certaines interactions médicamenteuses, un surdosage et l'interaction prévisible avec une comorbidité.

L'étude anglaise Pirmohamed *et al.*(14) plus récente et de plus grande taille a également cherché à mesurer la part de l'iatrogénie médicamenteuse dans l'hospitalisation. Elle a analysé de façon prospective 18820 admissions consécutives de l'adulte (de plus de 16 ans). 5,2% des admissions étaient directement liés à un accident iatrogène. L'âge moyen des sujets admis pour iatrogénie était significativement plus élevé (66-76 ans) que celui des sujets admis pour une autre raison. Les médicaments les plus impliqués étaient les AINS (au premier rang l'acide acétylsalicylique, même à faible dose), les diurétiques et la coumadine. Des interactions médicamenteuses dangereuses étaient retrouvées dans 16,6% des cas. L'évitabilité a été classée en 3 niveaux : inévitable, possiblement évitable et certainement évitable. 72% des accidents (70-75 ans) étaient potentiellement ou certainement évitables.

Il est important d'évoquer chez la personne âgée, un éventuel effet indésirable devant la survenue de tout événement inhabituel ; une des difficultés rencontrées est la mise en évidence du lien de causalité entre la prise du médicament et l'accident iatrogène ; en effet la symptomatologie clinique rencontrée lors de ces effets indésirables est variée, principalement cardiovasculaire à type d'hypotension orthostatique ou de troubles du rythme cardiaque, des effets neuropsychiques (syndrome confusionnel, syndrome extrapyramidaux, chute), des effets digestifs (troubles du transit), des troubles électrolytiques sous diurétiques... L'imputabilité est souvent difficile à percevoir pour les médecins en raison des comorbidités et des comédications.

a. L'iatrogénie inévitable

Pour une part notable, l'iatrogénie constitue la rançon de la révolution thérapeutique enregistrée depuis un demi-siècle. Nous la qualifierons de « iatrogénie inévitable » liée à divers aléas, pour l'ensemble imprévisibles et imparables, parmi lesquels la susceptibilité individuelle (chez le sujet âgé nous avons décrits les modifications liées au vieillissement), les particularités pharmacologiques (effets indésirables liés à la pharmacologie même du médicament), voire la malchance. En effet, tout médicament efficace comme toute intervention chirurgicale peut induire des effets indésirables : le « risque zéro » n'existe pas et toute décision thérapeutique inclut un « risque calculé », plus important chez les sujets à risque comme la personne âgée. (15)

b. L'iatrogénie évitable

L'incidence des accidents iatrogéniques survenant chez les sujets âgés vivant à domicile est estimée à 50/1000 personnes-années et celle-ci est encore supérieure en EHPAD, estimée entre 1,19 et 7,26/100 résidents-mois. Le point important est l'évitabilité de ces accidents qui augmente avec leur gravité. Ainsi, les accidents iatrogéniques des sujets âgés seraient évitables dans respectivement 27,6 et 50% des cas en ambulatoire et en EHPAD, et cette évitabilité augmente de 42,2 à 72% si on ne considère que les accidents sévères. (16)

Cette iatrogénie évitable est liée à des imprudences, voire des erreurs de la part des médecins ou des autres soignants (pharmaciens, infirmières, ...), mais également aux malades par automédication inappropriée ou mauvaise observance des traitements.

La majorité des erreurs se situe tout de même au moment de la prescription (erreur de choix de médicament, plus rarement de la dose, manque de connaissance du médicament, de ses interactions, précautions d'emploi, rythme de prescription ou déficit d'éducation du malade).

L'iatrogénie évitable concerne, bien entendu, certains médicaments « à risque » : les médicaments potentiellement inappropriés, que nous détaillerons plus tard. Mais elle peut aussi être le fait d'un manque de coordination entre les différents prescripteurs. La personne âgée a souvent plusieurs prescripteurs qui s'ignorent mutuellement ; on peut alors voir apparaître des risques liés au cumul d'ordonnances.

Ce sont sur ces événements iatrogènes évitables qu'il faut se pencher pour lutter contre l'iatrogénie. Travailler à définir les moyens de réduire cette iatrogénie évitable a constitué un des objectifs prioritaires de l'association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET). (15)

c. Une vigilance accrue

Tous les sujets âgés ne sont pas exposés au risque iatrogène de façon égale. La population âgée est très hétérogène en raison d'un vieillissement physiologique différentiel (ainsi qu'évoqué précédemment); et de l'existence ou non de pathologies. Certains médicaments offrent une grande marge de sécurité, d'autres ont une marge thérapeutique étroite (digitalique, théophylline, anticoagulants oraux, sulfamides hypoglycémifiants...). Enfin, le risque iatrogène varie au cours du temps, notamment lors de la survenue d'affections aiguës intercurrentes qui peuvent bouleverser l'équilibre d'une polymédication (notion de seuil de vulnérabilité). La vigilance du prescripteur doit ainsi s'exercer de façon différentielle. (7)

Avoir une vigilance accrue lorsque l'on prescrit :

- Un médicament à marge thérapeutique étroite.
- Un médicament psychotrope.
- Un médicament cardiovasculaire.
- Un médicament récemment mis sur le marché. En effet, les études effectuées auprès de population très âgées avant la mise sur le marché d'un médicament sont rares, et les malades polyopathologiques, polymédicamentés, voire dépendants ne sont pas inclus.
- Une association de produits actifs.
- Plusieurs médicaments ayant une même propriété pharmacologique.

Avoir une vigilance accrue chez les sujets :

- Polypathologiques
- Insuffisants rénaux
- Dénutris. La dénutrition diminue les capacités de métabolisation hépatique des médicaments et modifie les dosages plasmatiques (hypo-albuminémie)
- Ayant un équilibre cardiovasculaire précaire
- Démence. Par exemple, les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer semblent exposés à une iatrogénie spécifique du fait de la maladie, mais parfois également du fait des thérapeutiques spécifiques de celle-ci. (17)
- Ayant des troubles locomoteurs
- Ayant un déficit sensoriel

Avoir une vigilance accrue lors d'affections aiguës intercurrentes :

- Troubles digestifs
- Fièvre avec anorexie, épisodes infectieux, coup de chaleur
- Toute situation induisant une déplétion hydro-sodée

2. La mauvaise observance

L'observance est définie comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (prise médicamenteuse, suivi de régime et/ou changement de style de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales (16). Elle varie de 85 à 7% selon les études en fonction de leur méthodologie et des populations étudiées. L'inobservance thérapeutique est multifactorielle : elle concerne essentiellement les maladies chroniques, ayant un traitement préventif plutôt que curatif (sans effets visibles immédiats), et les traitements polymédicamenteux. L'observance fait intervenir les concepts de croyances, de désirs, de connaissances, de compétences et les émotions. (3)

Bien entendu, la polymédication ne peut pas, à elle seule, expliquer les problèmes d'observance de traitement mais elle y occupe une place prépondérante.

D'autres facteurs entrent en jeu, qu'ils soient en rapport avec le patient (dépression, démence, incapacité fonctionnelle [vision, troubles moteurs...], perte d'autonomie, isolement social et familial) ; ou avec la relation patient-soignant (mauvaise qualité de relation avec le médecin et le pharmacien, prescripteurs multiples, faible implication du médecin dans les problèmes d'observance).

Au même titre que l'adulte plus jeune, le sujet âgé à qui l'on prescrit un ou plusieurs médicaments risque de faire des erreurs d'observance, c'est-à-dire de ne pas respecter la prescription. Les erreurs les plus fréquentes sont les omissions de prise, puis viennent les erreurs de doses (sur- ou sous-dosage), le non-respect des conditions de prise et l'automédication. La fréquence de la mauvaise observance est la même chez le sujet âgé que dans la population générale à facteurs de risques identiques. Mais les malades âgés cumulent souvent plusieurs facteurs de risque comme cités ci-dessus, et ils sont plus vulnérables aux conséquences des erreurs de prise. (7)

Ainsi, entre 5 à 10% des hospitalisations seraient en rapport avec un défaut d'observance (18). Les médicaments responsables de complications graves sont principalement les médicaments cardiovasculaires (arrêt des β -bloquants avec effet rebond, arrêt des diurétiques entraînant une décompensation cardiaque), les bronchodilatateurs, les hypoglycémifiants et les anticonvulsifs. Une mauvaise observance entraîne également une surmortalité et prive les patients du bénéfice thérapeutique attendu.

Ainsi, que ce soit avant de mettre en route un traitement, ou de le modifier, l'évaluation de l'observance est indispensable pour déterminer le rapport bénéfice/risque du médicament. Après avoir dépisté les erreurs d'observance (par une simple question « quels sont les médicaments que vous prenez ? »), il convient ensuite de proposer des solutions pour améliorer le bénéfice thérapeutique. Les réponses sont multiples :

- Rationalisation de l'ordonnance avec une simplification du schéma thérapeutique
- Choix de galénique adapté aux souhaits et aux capacités du patient
- Passage à des molécules nécessitant 1 à 2 prises journalières
- Utilisation d'un pilulier
- Mise en place d'aides humaines (infirmière ou entourage familial) au domicile pour la dispensation des médicaments
- Education du patient et de ses aidants

Il n'y a pas une, mais plusieurs réponses au problème de l'observance : l'important est d'écouter le patient pour lui proposer une solution personnalisée correspondant à son attente (7). Le rôle du pharmacien est sans doute positif et mérite d'être précisé.

III. Optimisation de la prescription médicamenteuse chez la personne âgée

A. Savoir déprescrire

Quand un traitement est efficace et justifié, il est néanmoins nécessaire de se poser la question de sa durée et même de son arrêt. En pratique, on peut schématiquement individualiser 3 cas de figures où il est légitime d'arrêter un traitement.

1. Arrêt des traitements prescrits pour des symptômes ou des maladies aiguës temporaires

Il faut arrêter un traitement qui a pu être motivé par une décompensation aiguë d'organe, mais qui, une fois l'organe revenu à son fonctionnement de base n'est plus nécessaire : arrêt des somnifères donnés pour une insomnie de circonstance (hospitalisation de quelques jours, stress ponctuel...), arrêt des anti-arythmiques donnés pour une fibrillation auriculaire transitoire, arrêt des médicaments donnés pour la constipation survenue lors d'un alitement temporaire...

2. Arrêt des traitements ayant perdu leur cible initiale

Un médicament peut avoir perdu son utilité initiale ou avoir modifié son rapport bénéfice/risque : il n'est plus utile de maintenir l'oxybutinine (Ditropan®) pour contrôler des mictions impérieuses lorsque le sujet est devenu totalement incontinent.

3. Arrêt en raison d'une espérance de vie courte

L'espérance de vie est une donnée importante à prendre en compte. Les traitements lourds et potentiellement invalidants ne sont légitimes que dans une survie de longue durée. Dans un contexte d'espérance de vie limitée, il faut donner la priorité aux traitements qui contribuent à maintenir l'autonomie fonctionnelle aux dépens d'un traitement de fond ; c'est le choix de l'utilité. (9)

B. Les prescriptions suboptimales

L'objectif de diminution de la iatrogénie a parfois conduit à un message simplificateur, à savoir la nécessité de diminuer le nombre de médicaments prescrits, sans prendre en compte l'ensemble des pathologies du sujet et l'efficacité ou non des médicaments prescrits.

Ainsi, trois modalités de prescription inappropriées chez le sujet âgé ont été décrites : l'excès de traitement « overuse », la prescription inappropriée « misuse » et l'insuffisance de traitement « underuse ».

1. L'insuffisance de traitement : L'underuse

L'underuse ou « sous-traitement » est défini par l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité et chez qui la balance bénéfice/risque de ce traitement est favorable.

La prévalence de l'underuse, telle qu'évaluée par l'outil START chez 900 patients âgés hospitalisés en Europe (France exclue) a été estimée entre 51.3 et 72.7% en fonction des pays. Elle était significativement associée à la comorbidité, et à un âge supérieur ou égal à 85 ans. (16)

Les médicaments les plus souvent omis concernent principalement les affections cardiovasculaires :

- Les statines dans les pathologies athérosclérotiques (26%)
- Les anti-vitamines K dans la fibrillation auriculaire (9.5%)
- Les antiagrégants plaquettaires dans les pathologies artérielles (7.3%)
- La supplémentation vitamino-calcique dans l'ostéoporose fracturaire (6%)

S'il s'agit d'un concept plus récent, l'underuse a probablement un impact aussi important que l'iatrogénie sur la morbidité, mortalité et les coûts en gériatrie.

2. L'excès de traitement : L'overuse

L'overuse est défini par l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus), ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu [SMR] insuffisant).

Chez les 80 ans et plus, une étude du CREDES en 2001 a montré que 40% des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec un SMR insuffisant. Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veinotoniques (30%) et aux vasodilatateurs (25%). La réévaluation ces dernières années du SMR de nombreux médicaments à SMR insuffisant et leur déremboursement ont conduit à une diminution de leur prescription. (16)

La deuxième situation d'overuse est l'absence d'indication du médicament. Par exemple, les benzodiazépines sont souvent prescrites en excès devant une insomnie, ou en raison de la méconnaissance d'un syndrome dépressif.

3. La prescription inappropriée : Le misuse

Le misuse est défini par l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Le premier à avoir réfléchi sur ce concept est Beers qui a établi, dès 1991, une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitée ; liste qui fut progressivement actualisée, la dernière version datant de 2003.

Elle comprend actuellement 48 médicaments potentiellement inappropriés classés selon la sévérité de leurs effets adverses potentiels, ainsi qu'une liste de médicaments qui devraient être évités par rapport à 19 diagnostics cliniques. (19)

Laroche a proposé en 2007 une liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française spécifiquement conçue pour les personnes âgées de plus de 75 ans. Celle-ci comprend 34 critères avec des propositions d'alternatives thérapeutiques.

C. Les outils pour détecter les prescriptions inappropriées chez la personne âgée

Comme vu précédemment, les modifications physiologiques et pathologiques survenant chez les personnes âgées sont à l'origine d'une fragilité qui les rend plus sensibles à l'action et aux effets indésirables potentiels de certains médicaments. L'iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique fréquent dans cette population. De plus, certains médicaments peuvent être considérés comme potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou en raison d'une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres.

Des listes de MPI ont été établies dans un but épidémiologique d'estimation de la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie. (20)

1. Les outils développés à l'étranger

a. Les critères de Beers

Aux Etats-Unis, Beers fut le premier auteur à publier une telle liste en 1991 (21). Elle s'adresse aux personnes âgées les plus fragiles et les plus malades c'est-à-dire celles âgées de 65 ans et plus et résidant en maison de retraite.

Un consensus de 13 experts a élaboré une liste de 30 médicaments ou classes médicamenteuses : 19 concernant des médicaments ou classes thérapeutiques qui devraient être évités, sauf circonstances cliniques particulières, car jugés inefficaces ou présentant un risque trop élevé ; 11 concernant un dosage, une fréquence d'administration ou une durée de traitement qui ne devraient pas être dépassés. En maison de retraite, les antécédents et diagnostics cliniques ne sont pas toujours disponibles, c'est pourquoi ces critères en sont indépendants.

Au fur et à mesure des années, de nouveaux médicaments sont apparus sur le marché, et les données concernant les effets indésirables médicamenteux chez la personne âgée ont augmenté. C'est pourquoi, en 1997 Beers met à jour la liste de 1991 et la généralise à toute la population âgée de 65 ans ou plus, quels que soient le degré de fragilité ou le lieu de résidence. Il associe également un degré relatif de sévérité à chaque critère et identifie, selon le diagnostic clinique, certaines situations à risque. La sévérité est définie comme la probabilité de survenue d'un effet indésirable et sa significativité s'il survient. Il en ressort une liste de 43 critères construite en deux parties : 28 médicaments ou classes thérapeutiques qui devraient généralement être évités chez les personnes âgées, dont 14 sont potentiellement responsables d'effets indésirables sévères ; 15 pathologies rendant inappropriée l'utilisation de 35 médicaments ou classes thérapeutiques, parmi lesquelles 17 sont potentiellement responsables d'effets indésirables sévères. (21)

En 2003, ces critères ont de nouveau été réévalués (22). La nouvelle liste comprend 48 médicaments ou classes thérapeutiques qui devraient généralement être évités et 20 pathologies et médicaments qui devraient être évités conjointement. Au total, 66 de ces médicaments inappropriés sont considérés comme ayant des effets indésirables sévères. (Annexe 1).

Malgré les mises à jour successives, ces critères présentent quelques limites :

- ils font référence à des médicaments non commercialisés en Europe.
- ils considèrent uniquement les prescriptions inappropriées sans considérer l'omission de prescription qui est une PMI.
- ils ne prennent pas en considération ni les interactions ni la prescription de plusieurs médicaments d'une même classe.

- Un médicament considéré comme inapproprié peut se révéler approprié chez certains patients ; exemple, les antidépresseurs tricycliques dans le cas de douleurs neurogènes et de dépression centrale résistante aux IRSS.
- A contrario, un médicament ne figurant pas sur la liste de Beers peut s'avérer inapproprié dans certaines conditions cliniques. Par exemple, un antiémétique prescrit dans le cas d'un surdosage en anti-cholinestérasique alors qu'une diminution de la posologie de ce dernier suffit à corriger cet effet indésirable connu. (23)

b. Les critères de Zhan

Pour nuancer la prescription des médicaments figurant sur la liste de Beers, en 2001, Zhan *et al.* ont réuni un panel de 7 experts, tous impliqués dans la pratique ou la recherche sur les questions de médication chez la personne âgée. Ce panel composé de pharmaco-épidémiologistes, d'un pharmacien et de gériatres a limité leur analyse à un sous-ensemble de 33 médicaments de la liste de Beers afin de proposer une variante en les classant en trois catégories : (Annexe 2).

- Médicaments toujours à éviter (11 médicaments)
- Médicaments rarement appropriés (8 médicaments). Cette catégorie a généré beaucoup de discussions au sein du groupe d'experts. Dans la plupart des cas, l'utilisation de ces médicaments chez la personne âgée est inappropriée mais dans de rares circonstances, on peut envisager leur utilisation. C'est le cas des 5 relaxants musculaires qui peuvent être utilisés sur une courte période pour traiter un épisode aiguë de mal de dos par exemple.
- Médicaments parfois indiqués mais mal utilisés (14 médicaments). Par exemple, l'amitriptyline à faible dose est indiqué dans le traitement de douleurs neuropathiques mais ne devrait pas être utilisé pour traiter la dépression chez le sujet âgé. De même, les anti-histaminiques sont indiqués dans le traitement d'urticaire et de manifestation allergique mais en aucun cas pour la sédation.

Ces critères de Zhan sont intéressants mais n'évaluent pas les interactions médicament-maladie, médicament-médicament, la posologie et les problèmes liés à l'administration du médicament (24). Ils ne constituent en réalité qu'une classification des critères de Beers.

c. Les critères de McLeod

Au Canada, en 1997, McLeod *et al.*(25) ont proposés une autre liste de médicaments inappropriés en raison d'un désaccord sur l'inclusion de certains médicaments par Beers. Au final, la liste comprend 38 critères de significativité clinique importante, classés en quatre catégories : les médicaments de la sphère cardiovasculaire, les médicaments psychotropes, les AINS et les autres médicaments. 18 de ces critères correspondent à des médicaments généralement contre-indiqués chez le sujet âgé car la balance bénéfice-risque est jugée inacceptable ; 16 correspondent à des interactions maladie-médicament ; et 4 correspondent à des interactions médicamenteuses.

Ces 3 items (médicament ; interaction médicament/médicament ; interaction médicament/pathologie) constituent l'ensemble des critères qualifiant la prescription inappropriée en gériatrie. Ces critères ont été déterminés à partir de consensus d'experts fondés sur la méthode Delphi à 2 tours. Cette méthode de consensus validée a déjà été utilisée dans différents domaines de la santé.

Cependant, ces listes nord-américaines sont mal adaptées à la situation européenne où, à l'intérieur même de l'Europe, il existe des différences de disponibilité de médicaments, de pratiques médicales... (20)

d. Les critères STOPP and START (Irlande).

Prenant principalement en compte les limites formulées sur les critères de Beers, Gallagher *et al.* ont élaboré un nouvel outil de dépistage des MPI chez la personne âgée.

- STOPP : *Screening Tool of Older Persons' Prescription*
- START: *Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment*

Il se compose de critères organisés par système physiologiques considérant à la fois les médicaments inappropriés, les interactions entre les médicaments et avec les comorbidités (65 critères STOPP), mais également l'omission de prescriptions considérées comme appropriées (22 critères START)-(Annexe 3). L'organisation en système apporte une logique expliquant, plus qu'une simple liste de médicaments à éviter, pourquoi il est inapproprié de prescrire un médicament ou de ne pas le prescrire.

De plus, 33 des 65 critères STOPP ne sont pas mentionnés dans la liste de Beers. Les médicaments stipulés dans les critères STOPP correspondent aux traitements les plus couramment prescrits dans la population âgée, alors que la dernière version de la liste de Beers (2003) comprend encore une vingtaine des médicaments rarement prescrits en Europe dans cette population. STOPP apparaît ainsi un outil plus adéquat à l'identification des MPI que la liste de Beers, référence jusqu'à présent. (23)

Les critères START représentent l'autre versant de la prescription médicamenteuse inappropriée, celle de l'omission, qui est un aspect trop souvent négligé dans la littérature.

Cependant, STOPP-START est un outil de dépistage et ne doit pas être considéré comme un guide thérapeutique car il n'apporte pas à proprement parlé des propositions de prescriptions alternatives comme c'est le cas avec la liste publiée par Laroche *et al.* du moins en ce qui concerne les critères STOPP. Les critères START sont par contre un outil d'aide à la prescription puisqu'ils sont des propositions de prescriptions adaptées à la population âgée.

e. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments

Si certains médicaments anticholinergiques potentiellement inappropriés ont été rapportés dans ces listes et sont bien connus des gériatres, d'autres comme la warfarine ou le furosémide fréquemment prescrits présentent des propriétés anticholinergiques non négligeables pourtant méconnues.

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires des médicaments anticholinergiques du fait de leur polymédication et de leur vieillissement physiologique. Typiquement, ces effets secondaires sont scindés en 2 groupes :

- Les effets périphériques : constipation, rétention aiguë d'urine, xérostomie, xérophtalmie, tachycardie, vision trouble, troubles de l'accommodation, mydriase, dérèglement de la thermorégulation avec hyposudation.
- Les effets centraux : troubles de la mémoire, troubles des fonctions exécutives, confusion mentale, désorientation spatio-temporelle, agitation, hallucination, troubles du comportement.

Plusieurs échelles permettant de mesurer l'effet anticholinergique cumulatif chez les patients ont été élaborées ces dernières années afin de permettre aux gériatres de connaître la charge anticholinergique globale pour une personne âgée et de guider leurs interventions. Les 3 échelles les plus utilisées sont : l'échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS]), l'échelle du risque cognitif liés aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]) et l'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale [ADS]). (26)

✓ L'échelle du risque anticholinergique (ARS)

Cette échelle a été élaborée à partir d'une large revue de littérature médicale (MEDLINE), de la base de données « micromedex » et du calcul des constantes de dissociation pour les récepteurs anticholinergiques de 500 médicaments les plus fréquemment prescrits ; elle a été revue de façon indépendante par un comité d'experts composé d'un gériatre et de 2 pharmaciens. Ces derniers ont alors déterminé les potentiels anticholinergiques de ces médicaments et les ont classés sur une échelle de 0 à 3 selon leurs charges et leurs risques anticholinergiques : (Annexe 4)

- Niveau 0 : aucune propriété anticholinergique connue.
- Niveau 1 : potentiel anticholinergique faible, risque faible, 1 point.
- Niveau 2 : effet anticholinergique moyen, risque modéré, 2 points.
- Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé, risque majeur, 3 points.

La somme des scores des médicaments pris par le patient est calculée et permet d'évaluer le risque d'apparition d'effets adverses anticholinergiques. (27)

✓ L'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB)

Cette échelle a été conçue comme un outil permettant aux praticiens d'identifier la sévérité des effets indésirables des médicaments anticholinergiques spécifiquement sur la cognition, incluant le déclin cognitif, la confusion mentale et la démence. Cette liste de médicaments a été présentée à une équipe d'experts incluant des gériatres, des psycho-gériatres, des infirmiers en gériatrie et des pharmaciens, qui ont attribué à ces médicaments des scores allant de 1 à 3 : (Annexe 5)

- Score 1 : médicament avec un possible effet anticholinergique sur la cognition démontré *in vitro*, mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs.
- Score 2 et 3 : médicament dont l'effet anticholinergique modéré ou sévère sur la cognition a été clairement établi cliniquement. Les médicaments des scores 2 ou 3 se différencient par leurs facultés à entraîner une confusion et leurs propriétés à pénétrer ou non la barrière hémato-encéphalique.

La somme des scores des différents médicaments pris par le patient détermine le score de risque cognitif cumulatif lié aux anticholinergiques. (27)

✓ L'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS)

L'ADS permet d'évaluer la charge anticholinergique des médicaments. Pour établir cette échelle, les auteurs ont utilisé le dosage d'un radiorécepteur permettant d'évaluer l'activité sérique anticholinergique (Serum Anticholinergic Activity ou SAA) du patient en mesurant la propension de l'atropine à déplacer le radiomarqueur des récepteurs muscariniques. L'ADS attribue un score individuel anticholinergique à 99 molécules allant de 0 (aucune propriété anticholinergique connue) à 3 points (potentiel anticholinergique élevé). (Annexe 6)

- Niveau 0 : pas de propriétés anticholinergique connues.
- Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré *in vitro*.
- Niveau 2 : effet anticholinergique parfois noté, généralement à des doses élevées.
- Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé démontré.

Tout comme les échelles précédentes, l'ADS permet de déterminer le score anticholinergique en additionnant le niveau de tous les médicaments prescrits au patient.

Il existe donc 3 échelles permettant d'évaluer la charge anticholinergique des patients : deux d'entre elles sont basées sur des données biologiques et cliniques, la troisième est strictement biologique (ADS). L'ARS, bien qu'intéressante, n'est pas assez complète, n'incluant pas de nombreux médicaments prescrits en gériatrie. Concernant les 2 autres échelles, il existe très peu de différences entre elles, mais certaines molécules sont présentes dans une échelle et pas dans l'autre : à titre d'exemple, le tramadol et l'oxazépam sont tous deux scorés à 1 dans l'échelle ADS, alors qu'ils ne figurent pas dans l'ACB. (27)

2. Les outils développés en France

En France, cette problématique des MPI chez les personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile a été évaluée à partir des données de la cohorte 3C en utilisant la liste de Beers de 1997 adaptée à la pratique française. Ils ont notamment ajouté 3 critères : l'utilisation concomitante d'au moins 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens, la consommation d'au moins 2 psychotropes appartenant à la même classe thérapeutique et enfin l'utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques qui n'apparaissent pas dans la liste initiale. La prévalence de la consommation d'au moins un MPI dans cette population a été estimée à 40%. (28)

Cette étude des 3 Cités est la première évaluation de la prévalence de la consommation de MPI dans la population âgée française.

a. Une liste adaptée à la pratique française

Un consensus d'experts (Laroche et *al*) a permis de proposer une nouvelle liste de médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus (à l'inverse des listes nord-américaines, la liste française a préféré s'appuyer sur la définition gériatrique de l'âge de 75 ans correspondant en général à l'âge à partir duquel les modifications physiologiques, la fréquence des comorbidités, la baisse de l'état général et de l'autonomie favorisent une situation de fragilité qui augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux).

Ce travail, qui s'appuie sur la méthode de consensus Delphi à 2 tours, a aussi l'avantage de proposer des prescriptions alternatives, ce qui n'est pas le cas avec l'outil STOPP-START. (20)

Les médicaments ou classes médicamenteuses proposés dans cette liste sont d'une manière générale et dans la mesure du possible à éviter chez les personnes âgées mais peuvent être prescrits dans un contexte clinique particulier à partir du moment où le rapport bénéfice/risque est bien évalué : ces médicaments, bien que considérés comme inappropriés, ne sont pas contre-indiqués.

Cette liste française contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture d'angle, incontinence urinaire, démence et constipation chronique). Vingt-cinq des 34 critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, un des critères à une efficacité discutable et huit critères ont un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable. (Annexe 7)

Lors de l'analyse des ordonnances de l'EHPAD, nous nous référerons à cette liste.

Toutes ces listes détaillées précédemment sont composées de critères dits « explicites » : ils ont l'intérêt d'être simples, rapides et faciles d'appropriation. Cependant, ils ne permettent pas d'évaluer la balance bénéfice/risque d'un traitement pour un patient donné pris dans sa globalité et sa singularité.

Une approche plus individuelle de l'évaluation du caractère approprié de la prescription correspond à la méthode dite « implicite ». Le Medication Appropriateness Index (MAI) est considéré comme le « gold standard » de l'évaluation du misuse et de l'overuse. Cet outil évalue 10 items pour chaque molécule prescrite (indication, dose, interaction médicamenteuse ou médicament/maladie, etc...). En contrepartie, cet outil est très long à utiliser, nécessite des compétences en matière de médicaments en gériatrie et ne peut donc être effectué en routine. Enfin, *l'Assessment of underutilization* est une méthode implicite de l'évaluation de l'underuse. Pour chaque maladie, l'évaluateur doit déterminer s'il existe une omission de traitement (underuse), une omission marginale (justifié par le désir du patient ou une espérance de vie courte), ou pas d'omission. Comme pour le MAI, la procédure est suffisamment standardisée pour avoir une bonne fiabilité inter-juges (16)

b. La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé : outil de la HAS

La haute autorité de santé (HAS), dans le cadre de l'amélioration de l'évaluation et l'amélioration des pratiques, a porté son attention sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (plus de 75 ans ou plus de 65 ans et polyopathologique). En effet, la complexité de la prescription et ses conséquences sont au cœur de plusieurs objectifs de la loi de santé publique d'août 2004 : réduction de la prescription inadaptée (objectif 100), réduction de la iatrogénie (objectifs 26, 27, 28). (29)

Ainsi, mieux prescrire c'est :

- Moins prescrire les médicaments qui n'ont pas ou plus d'indication, d'où l'importance de réévaluations diagnostiques régulières.
- Prescrire plus de médicaments dont l'efficacité est démontrée (ex : inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque).
- Mieux tenir compte du rapport bénéfice/risque, en évitant les médicaments inappropriés chez le sujet âgé (ex : médicaments à effets anticholinergiques).
- Moins prescrire les médicaments ayant un service médical rendu insuffisant (ex : vasodilatateurs cérébraux).

Dans ce but, la HAS a élaboré, avec les professionnels, des programmes d'évaluation et d'amélioration des pratiques sur ce sujet (les étapes de la prescription, le réflexe iatrogénique face à de nouveaux symptômes, les modes de révision d'un traitement et le suivi de la prescription) à destination des médecins traitants, des spécialistes prescripteurs occasionnels en ambulatoire, et des médecins en service hospitalier. (Annexe 8)

Elle a aussi défini 7 questions que doit se poser le prescripteur :

1. La liste des pathologies est-elle établie ?
 - Pathologies actuelles
 - Pathologies à traiter
 - Pathologies de moins d'un an
2. La liste des médicaments est-elle établie ?
 - Autres prescripteurs potentiels
 - Automédication éventuelle
 - Révision de moins d'un an
3. La personne gérant le traitement au quotidien est-elle identifiée ?
4. La clairance de la créatine datant de moins d'un an est-elle disponible ?
5. L'existence de chutes a-t-elle été recherchée depuis de moins d'un an ?
6. Les critères d'efficacité sont-ils suivis pour tout nouveau traitement ?
7. Les critères de tolérance sont-ils suivis pour tout nouveau médicament ?

PARTIE 2 : ETUDE

I. Analyse pharmaceutique des prescriptions à l'EHPAD St Joseph

A. Objectifs

Afin d'évaluer le respect des bonnes pratiques de prescription chez la personne âgée à l'EHPAD Saint Joseph, les objectifs de notre travail étaient de faire un état des lieux des prescriptions médicamenteuses afin d'identifier les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, notamment la prévalence des médicaments potentiellement inappropriés chez les patients âgés vivant en institution mais également d'évaluer quelles interventions pharmaceutiques pourraient les réduire afin de mieux prendre en charge cette population gériatrique dans un futur proche.

B. Méthode

1. Contexte et patients

Il s'agissait d'une étude menée au sein de l'EHPAD Saint Joseph située à Sotteville-les-Rouen, basée sur l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses relevées dans l'établissement un jour donné, le 29/09/2013. L'analyse des interactions médicamenteuses a duré une semaine durant laquelle nous nous étions rendus au sein de l'EHPAD dans le bureau du médecin coordinateur, mis à notre disposition.

Cet EHPAD, accueillant 155 résidents à la date du 29/09/2013, était divisé en 2 bâtiments.

Les prescriptions médicamenteuses étaient faites informatiquement et transmises en temps réel à une officine de ville située à proximité et disposant d'un robot chargé de préparer les traitements. Les médicaments étaient alors répartis en sachets individuels nominatifs : un sachet pour chaque moment de prise (matin, matinée, midi, après-midi, soir, couché) dans la limite de 4 comprimés par sachet, puis livrés à l'EHPAD afin d'être distribués aux patients.

A noter, il n'existait pas d'analyse de la prescription par un pharmacien.

Nous avons analysé les prescriptions de tous les patients.

2. Variables recueillies et outils

Nous avons utilisé les dossiers patients informatisés de l'EHPAD (Titan®), pour recueillir toutes les données nécessaires à l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses telles que :

- Identification du patient : nom, prénom, âge, sexe.
- Données cliniques : IMC, clairance de la créatinine (selon la formule MDRD).
- Données physiopathologiques : antécédents personnels et médicaux.
- Prescriptions dans leur intégralité : nom des spécialités prescrites, dosage, posologie (les classes ATC ont été recherchées manuellement).

Ces données furent alors été intégrées dans un tableau à l'aide du logiciel Excel®.

Un certain nombre de données n'étaient pas systématiquement renseignées informatiquement (IMC et clairance). Notre étude a ainsi permis de mettre à jour les fiches informatiques des patients.

3. Analyse pharmaceutique des prescriptions

a. Méthode et outils d'analyse

Chaque prescription médicale fut analysée en y recherchant d'éventuels « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » : contre-indication, pathologies non traitées, médicaments non indiqués ou potentiellement inappropriés à la personne âgée, interactions médicamenteuses. Notons cependant que la démarche diagnostique et la pertinence du traitement ne furent en aucun cas mises en cause.

Les documents de référence utilisés furent :

- Le dictionnaire Vidal®, Theriaque® et la base de données BCB® pour l'analyse pharmaceutique (respect des contre-indications, médicaments à SMR insuffisant, ainsi que pour relever d'éventuelles interactions médicamenteuses).
- La liste de Laroche pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés à la personne âgée.

b. Identification et classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

L'identification des « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » fut réalisée selon la méthodologie SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique). Il existe une fiche de référence (Annexe 9) élaborée par le groupe de travail SFPC dans le cadre de la « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique », permettant de relever les différents problèmes identifiés au cours de l'analyse pharmaceutique des prescriptions.
(30)

Cette identification fut faite au vu de l'ensemble des prescriptions, et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient. Si la situation thérapeutique du patient faisait émerger plusieurs problèmes, autant de fiches furent remplies que de problèmes identifiés.

Chaque problème découlait directement d'un ou plusieurs médicaments, d'où la nécessité de recueillir sur la fiche le ou les médicaments incriminés ainsi que leur DCI (Dénomination Commune Internationale) et classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification).

Adaptations de la fiche de travail à notre étude :

- les parties concernant le devenir de l'intervention ne furent pas exploitées car nous nous intéressions principalement aux « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse ».
- Parmi les possibilités d'intervention pharmaceutique nous avons rajouté un item : « l'absence d'intervention » qui traduisait donc un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse mais pour lequel aucun changement n'était proposé. Interaction recherchée par le prescripteur par exemple.
- Nous avons complété la classification des « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse »_ par la catégorie « 5b. médicament potentiellement inapproprié » afin d'étudier la prévalence des médicaments appartenant à la liste de Laroche au sein de l'EHPAD St Joseph.
- De plus, les catégories de « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » suivantes n'interviennent pas dans cette étude car un certains nombres de données nous étaient inaccessibles, ou partiellement renseignées :
 - ✓ 3. Sous-dosage.
 - ✓ 4. Sur-dosage.
 - ✓ 7. Effets indésirables.
 - ✓ 9. Traitement non reçu.
 - ✓ 10. Suivi de monitoring.

PROBLEMES LIES A	DESCRIPTION
<u>1.Non-conformité aux référentiels ou contre-indication</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Non-conformité du choix du médicament au livret thérapeutique : il existe un équivalent au livret thérapeutique. - Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus : un autre médicament est tout aussi efficace et moins couteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - Il existe une contre-indication à l’usage de ce médicament (exemple asthme et béta bloquant).
<u>2.indication non traitée</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide. - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.
<u>5. a. médicament non indiqué</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Un médicament est prescrit sans indication justifiée. - Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (exemple : antibiothérapie sur 15 jours). - Prescription de 2 médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique
<u>5. b. médicament potentiellement inapproprié</u>	Médicament ayant un rapport bénéfice-risque défavorable et pouvant entraîner des effets indésirables majeurs chez la personne âgée, par exemple médicaments avec propriétés anticholinergiques comme l’Atarax® augmentant le risque de chute chez la personne âgée.
<u>6. interaction médicamenteuse</u>	Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante. Association à prendre en compte, précaution d’emploi, association déconseillée et contre-indiquée.
<u>8. Voie et/ou administration inappropriée</u>	Le médicament choisi est correct mais la voie d’administration n’est pas adaptée : autre voie plus efficace ou moins couteuse à efficacité équivalente, mauvais choix galénique, plan de prise non optimal.

Tableau 5 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

C. Résultats

1. Description de la population

a. Patients

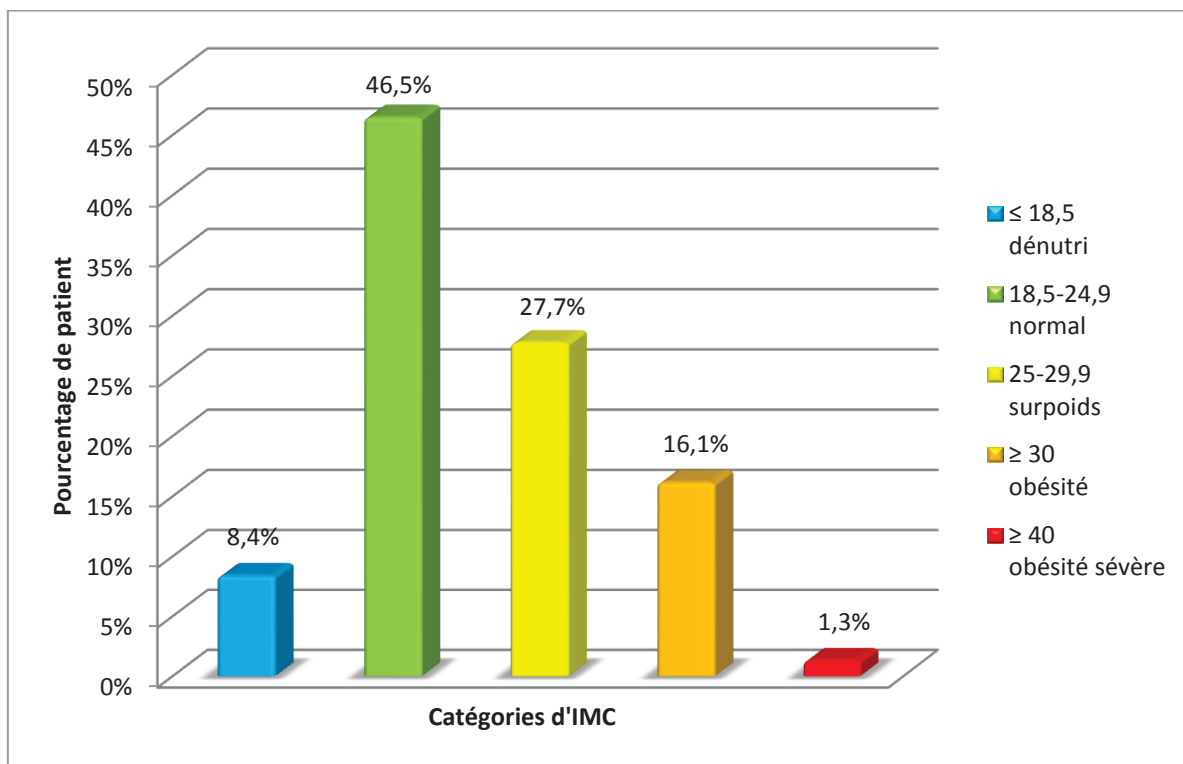
L'étude concernait 155 patients, dont 16,1% d'hommes (25) et 83,9% de femmes (130). 3 résidents (2%) avaient moins de 75 ans et 2 (1,3%) avaient une insuffisance rénale terminale (clairance \leq 15ml/min), et ils étaient donc dialysés.

Remarques :

- Pour 8 patients nous n'avons pu obtenir de clairance de la créatinine. De plus, nous n'avons pas inclus de critères de date lors du recueil des clairances ; ainsi elles ne datent pas obligatoirement de moins d'un an.
- L'âge de chaque patient est celui au 1^{er} Octobre 2013.

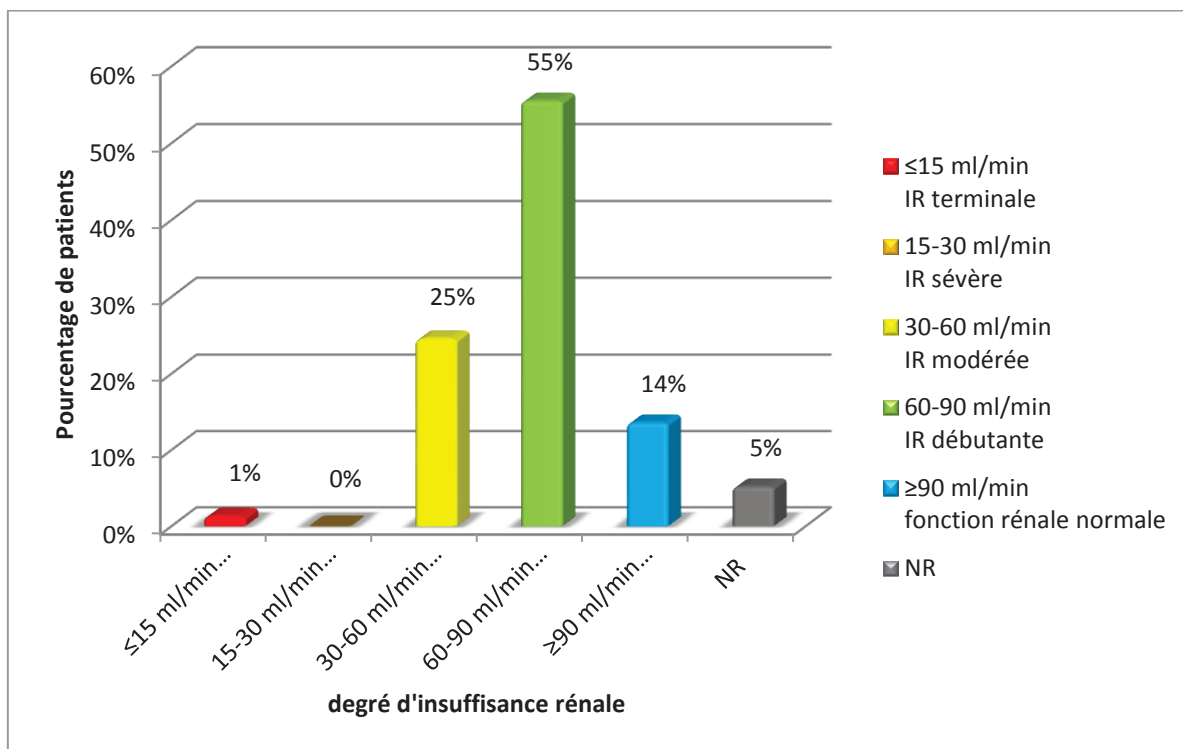
	Moyenne	(Ecart type)	Médiane	[min-max]
Age (années)	87,4	6,6	88	63-105
IMC	24,9	5,1	24,3	14,7-21,1
CI MDRD (ml/min)	70,5	20,9	69,1	8,6-129,2

Tableau 6 : caractéristiques des patients inclus dans l'étude



Graphique 1 : répartition de la population selon l'IMC

Nous avons constaté que 8,4% des patients étaient dénutris, 27,7% en surpoids, tandis que 17,4% d'entre eux avaient un IMC supérieur à 30.



Graphique 2 : répartition de la population selon leur clairance (MDRD)

b. Prescriptions

Notre travail portait sur 155 ordonnances, soit 1102 lignes de prescriptions.

En moyenne, une ordonnance comportait 7 lignes de prescriptions, traitant 4 pathologies. On remarque également qu'en moyenne 3 « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » étaient identifiés par ordonnance.

Remarque :

- Les médicaments figurant sur la fiche de prescription comme « si besoin » ne renaient pas en compte pour le calcul des pathologies (exemple : le Dafalgan® noté « si besoin » fut évalué à zéro pathologie, à l'inverse d'une ligne « Dafalgan® 1g matin, midi et soir » qui fut évalué comme traitement pour des douleurs chroniques et donc coté 1 pathologie).
- Les crèmes hydratantes comme le Dexeryl® ne furent pas comptabilisées dans la liste des pathologies.
- Nous avons parfois dû dénombrer plusieurs pathologies pour une classe de médicament ATC (exemple : l'omeprazole et le glibenclamide comptent pour 2 pathologies distinctes, les troubles digestifs hauts et le diabète, alors qu'ils appartiennent tous deux à la catégorie A).

	Moyenne	(Ecart type)	Médiane	[min-max]
	(pour une ordonnance)			
Nbre de pathologies	4,14	1,83	4	0-9
Nbre de lignes	7,12	3,89	7	0-20
Nbre de PLTM	3,57	2,93	3	0-14

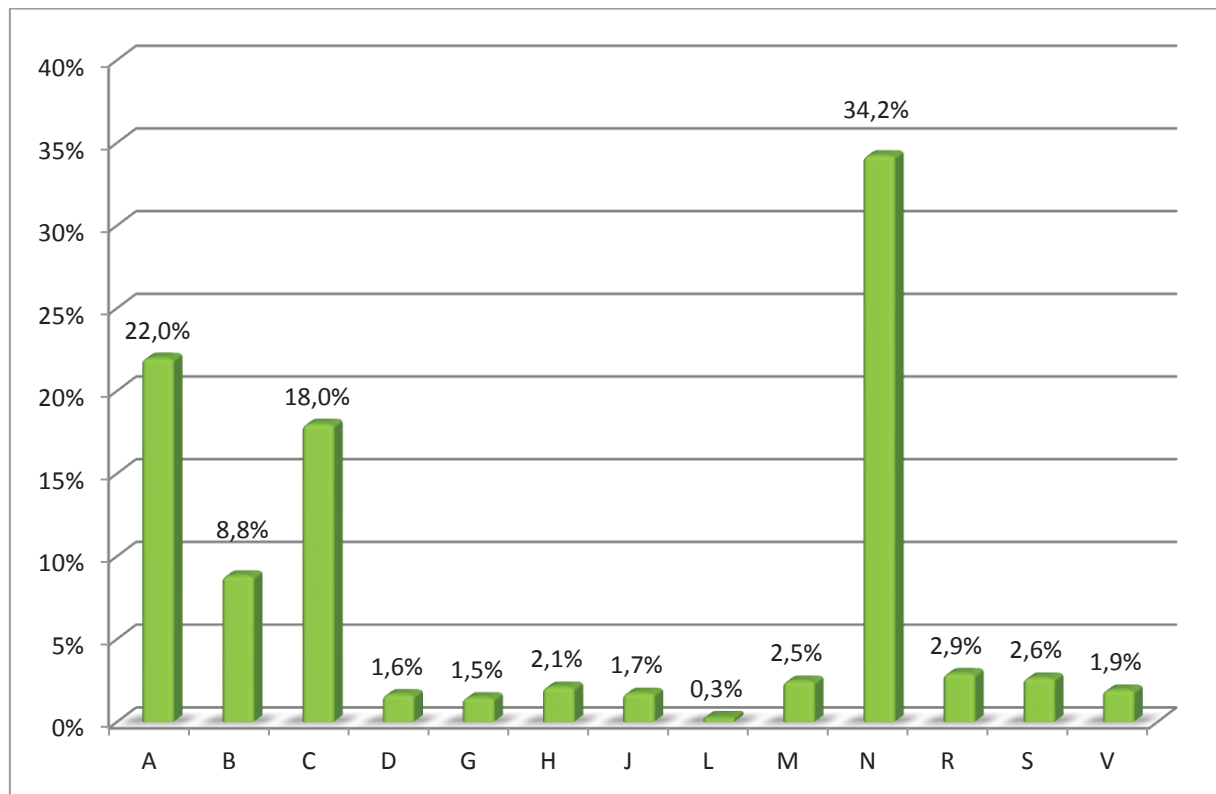
Tableau 7 : caractéristiques des ordonnances étudiées

c. Médicaments

Le tableau suivant décrit la distribution des médicaments prescrits selon la classification ATC. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment prescrites sont celle du « système nerveux » (34%) et celle de « voie digestive et métabolisme » (22%).

Classe ATC	Nbre moyen lignes (pour une ordonnance)	(Ecart type)	Médiane
A. voie digestive/métabolisme	1,56	1,31	1
B. Sang/organes hématopoïétique	0,63	0,62	1
C. Système cardiovasculaire	1,28	1,36	1
D. Médicaments dermatologiques	0,12	0,41	0
G. Système génito-urinaire/Hormones sex	0,10	0,31	0
H. Hormones systémiques	0,15	0,48	0
J. Anti-infectieux systémique	0,12	0,37	0
L. Antinéoplasique/Immunomodulateurs	0,02	0,14	0
M. Muscle et squelette	0,17	0,43	0
N. Système nerveux	2,43	1,78	2
R. Système respiratoire	0,21	0,6	0
S. Organes sensoriels	0,19	0,48	0
V. Divers	0,14	0,34	0

Tableau 8 : Distribution des classes ATC pour une ordonnance



Graphique 3 : répartition des médicaments en fonction de leur classe ATC

2. Analyse pharmaceutique des ordonnances

Nous avons observé 554 « problèmes liés à la thérapie médicamenteuse » parmi les 155 prescriptions, regroupés en 9 catégories :

- 1 : Médicament non indiqué
- 2 : Indication non traitée
- 5a : médicament non indiqué
- 5b : médicament potentiellement inapproprié
- 6a : interaction médicamenteuse à prendre en compte
- 6b : interaction médicamenteuse nécessitant des précautions d'emploi
- 6c : association déconseillée
- 6d : association contre-indiquée
- 8 : administration inappropriée

La distribution des fréquences des 9 catégories de « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » identifiés est présentée dans le tableau suivant.

Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	Fréquence (nb de lignes concernées pour 1102 lignes)	Pourcentage (pour 100 lignes de prescription)
1 (contre-indication)	27	2,45
2 (indication non traitée)	104	9,43
5a (médicament non indiqué)	25	2,26
5b (MPI)	91	8,25
6a (IM à prendre en compte)	190	17,24
6b (IM avec précaution d'emploi)	66	5,98
6c (association déconseillée)	11	0,99
6d (association contre indiquée)	2	0,18
8 (administration inappropriée)	38	3,44
TOTAL	554	50,22

Tableau 9 : Distribution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse rencontrés

Dans le tableau suivant, nous avons détaillé les différents « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » rencontrés, leurs conséquences et les interventions pharmaceutiques proposées.

Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	Effets	Intervention	Nombre
<u>1. Contre-indication</u>			27
IR-dérivé potassique	Risque de surdosage	ST	7
IR-diurétique thiazidique	Risque de déshydratation et d'hypotension	ST	5
Démence autre qu'Alzheimer-rispéridone	Risque de confusion	ST	2
IR-Sotalol®	Risque de surdosage	AB	2
IR-AVK	Augmente le risque hémorragique	ST	1
IR-Méthotrexate	Augmente la toxicité du méthotrexate	ST	1
IR-Metformine	Risque d'acidose lactique	AR	1
IR-Adrovanse®	Manque d'expérience quant à l'utilisation	AB	1
IR-colchicine	Augmente la toxicité de la colchicine	ST	1
IR-SHG	Risque d'hypoglycémie	AR	1
IR-Fénofibrate	Risque de surdosage	SU	1
Troubles cognitifs-Atarax®	Aggravation des troubles	AR	1
Sujet ≥75 ans-Librax®	Risque de confusion	AR	1
Asthme-β bloquant	Risque de déclenchement d'une crise d'asthme	AR	1
Femme-Alfuzozine®	_____	AR	1
<u>2. Indication non traitée</u>			104
Syndrome démentiel	Symptomatologie non contrôlée	AB	52
Incontinence	Symptomatologie non contrôlée	AB	21
Accident vasculaire cérébral	Symptomatologie non contrôlée	AJ	9

Pathologie de la hanche	Symptomatologie non contrôlée	AB	6
Pathologie oculaire évolutive	Symptomatologie non contrôlée	AB	6
Artériopathie chronique	Symptomatologie non contrôlée	AJ	3
Pathologie vertébrodiscale	Symptomatologie non contrôlée	AB	2
Etat cancéreux	Symptomatologie non contrôlée	AB	1
Malaises, vertiges ; chutes	Symptomatologie non contrôlée	AB	1
Coronaropathie	Symptomatologie non contrôlée	AJ	1
Syndrôme abdominal	Symptomatologie non contrôlée	AB	1
Broncho-pleuro-pneumopathie	Symptomatologie non contrôlée	AJ	1
<u>5a.Médicament non indiqué</u>			25
Anti-ischémiques	Utilité chez la personne âgée non démontrée	AR	4
Anitspasmodiques	EI supplémentaires	AR	4
Anti-histaminiques H1	EI supplémentaires	AR	3
Veinotoniques	Utilité chez la personne âgée non démontrée	AR	2
« doublon »	EI supplémentaires	AR	2
Anti-arthrosiques	EI supplémentaires	AR	2
Médicaments urologiques	EI supplémentaires	AR	2
Dérivés de l'ergot de seigle	EI supplémentaires	AR	2
Antivertigineux	EI supplémentaires	AR	2
Myorelaxant	EI supplémentaires	AR	1
Antibiotique au long cours	_____	ST	1

5b.Médicament potentiellement inapproprié			91
Dose de BZD à ½ vie courte ≥ la moitié de la dose pour un adulte jeune	Pas d'amélioration de l'efficacité, EI plus nombreux	AP	30
Association de 2 ou plus de 2 BZD	Pas d'amélioration de l'efficacité, plus de risques d'EI	AR	15
En cas de constipation chronique, médicaments anticholinergiques	Risque d'occlusion intestinale, HTO	AR	7
Antihistaminique H1	Effets anticholinergiques, somnolence, vertiges	SU	6
Antidépresseur imipraminique	Effets anticholinergiques et cardiaques sévères	SU	5
Antispasmodique avec propriétés anticholinergiques	Effets anticholinergiques à éviter	SU	4
Vasodilatateurs cérébraux	Pas d'efficacité démontrée, risque HTO et chutes	AR	4
Relaxant musculaire sans effet anticholinergique	Somnolence, chutes	SU	3
Association de médicaments avec propriétés anticholinergiques	Association dangereuse chez la personne âgée	AR	3
Association de 2 ou plus de 2 antidépresseurs	Pas d'amélioration de l'efficacité, plus de risques d'EI	AR	3
Association d'anticholinergiques et d'anticholinestérasiques	Association illogique	AR	2
BZD et apparentés à longue ½ vie (≥20 heures)	EI plus marqués chez la personne âgée	SU	2
Antihypertenseurs à action centrale	Effet sédatif central, hypotension, bradycardie	SU	1
Inhibiteurs calciques à libération immédiate	HTO, accident coronaire ou cérébral	SU	1
En cas de glaucome par fermeture d'angle, médicaments anticholinergiques	Augmentation du risque de glaucome aigue	AR	1
Antitussif anticholinergique	Syndromes anticholinergiques, confusion, sédation	SU	1

Nitrofurantoïne	Peut être à l'origine IR, pneumopathie, neuropathie périphérique. En cas d'utilisation prolongée apparition de résistances	SU	1
Digoxine ≥0,125 mg/j	Personnes âgées plus sensibles à la digoxine	AP	1
Association de 2 ou plus de 2 NL	Pas d'amélioration de l'efficacité, plus de risques d'EI	AR	1
<u>6a.IM à prendre en compte</u>			190
Anxiolytique-antidépresseur	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	18
Anxiolytique-hypnotique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	15
Hypnotique-antidépresseur	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	13
Analgésique opioïde-antidépresseur	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AB	7
Analgésique opioïde-hypnotique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	7
Anxiolytique-neuroleptique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	7
Hypnotique-neuroleptique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	6
Antiépileptique-hypnotique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	5
Dérivé nitré-β bloquant	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AB	5
Neuroleptique-diurétique de l'anse	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AR	4
Anxiolytique-analgésique opioïde	Augmente la dépression centrale	AR	4

Antiépileptique-analgésique opioïde	Augmente la dépression centrale	AB	4
Inhibiteur calcique-β bloquant	Risque d'hypotension artérielle, défaillance cardiaque	AB	4
Antagoniste calcique-neuroleptique	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AR	4
Dérivé nitré-diurétique de l'anse	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AB	4
IEC-potassium	Risque d'hyperkaliémie	ST	4
Hypnotique-anti H1	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	3
IEC-dérivé nitré	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AB	3
Anxiolytique-anti H1	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	3
Antidépresseur-anti H1	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	3
Antidépresseur-neuroleptique	Majoration de la dépression centrale	AR	3
Association de 2 antihistaminique H1	Risque d'apparition d'effets atropiniques, augmente la dépression centrale	AR	3
Neuroleptique-ARA II	Risque d'hypotension orthostatique	AR	3
Antidépresseur imipraminique-diurétique	Majoration du risque d'hypotension artérielle	AB	3
IRSS-diurétique	Augmente le risque d'hyponatrémie	ST	3
IRSS-AAP	Augmente le risque hémorragique	AB	3
Diurétique de l'anse-diurétique d'épargne potassique	Risque d'hypo ou hyperkaliémie, risque d'hyponatrémie	ST	3
Antidépresseur imipraminique-antagoniste calcique	Risque de majoration d'une hypotension	AB	2
Antidépresseur imipraminique-antispasmodique anticholinergique	Risque d'apparition d'effets atropinique	SU	2

Neuroleptique-analgésique opioïde	Augmente la dépression centrale	AR	2
Association de 2 anxiolytiques	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	2
Anticholinestérasique-antispasmodique anticholinergique	Association illogique	AR	2
Antidépresseur-antiépileptique	Majoration de la dépression centrale	AB	2
Antiépileptique-anxiolytique	Augmente la dépression centrale	AR	2
Digitalique- β bloquant	Risque de bradycardie	AR	2
Neuroleptique- β bloquant	Risque d'hypotension orthostatique	AR	2
AVK-AAP	Augmente le risque hémorragique	ST	2
Méthotrexate-anti herpétique	Majoration du risque de néphrotoxicité	ST	1
Méthotrexate-IPP	Augmente le risque de toxicité du méthotrexate	AB	1
Diurétique de l'anse-diurétique thiazidique	Majoration du risque d'hyponatrémie	AR	1
IRSS-ARA II	Risque d'hyponatrémie	AB	1
TégrétoI-antiépileptique barbiturique	Diminue les taux de carbamazépine	ST	1
Antiépileptique-neuroleptique	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	1
Association de 2 neuroleptiques	Majoration de la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	1
Antihypertenseur α bloquant-antagoniste calcique	Risque d'hypotension orthostatique	AB	1
Inhibiteur sélectif du courant If-anticholinestérasique	Risque de bradycardie	AB	1
Inhibiteur sélectif du courant If- β bloquant	Risque de bradycardie	AR	1
Antidépresseur imipraminique-Baclofène	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AB	1

Diurétique de l'anse-Levodopa	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AB	1
Neuroleptique sédatif-Baclofène	Augmente la dépression centrale	AR	1
Antihistaminique H1-ARA II	Risque de majoration d'une hypotension artérielle	AR	1
Antidépresseur imipraminique-anticholinergique antiasthmatique	Risque d'apparition d'effets atropiniques	SU	1
Antidépresseur-Stalevo®	Augmente la dépression centrale, altération de la vigilance	AB	1
Diurétique de l'anse- α 1 bloquant en urologie	Risque d'hypotension orthostatique	AB	1
Antiarythmique-anticholinestérasique	Risque de bradycardie	ST	1
Antihistaminique H1-diurétique	Risque de majoration d'hypotension artérielle	AR	1
Agoniste dopaminergique-analgésique opioïde	Augmente la dépression centrale, altération de la vigilance	AB	1
Agoniste dopaminergique- β bloquant	Risque de majoration d'une hypotension	AB	1
Anti arythmique- β bloquant	Risque de bradycardie	AB	1
Neuroleptique-dérivé nitré	Risque d'hypotension orthostatique	AR	1
Antidépresseur imipraminique-ARA II	Risque d'hypotension orthostatique	AB	1
Anticholinestérasique-digitalique	Risque de bradycardie	ST	1
Anticholinestérasique-anticholinergique antiasthmatique	Association illogique	AR	1
6b. Précaution d'emploi			66
Insuline- β bloquant	Masque les symptômes d'une hypoglycémie	ST	8
AVK-paracétamol	Augmente les effets anticoagulant (si paracétamol \geq 4g/jour)	ST	7

Diurétique-antiarythmique	Risque de torsade de pointe	AB	4
Diurétique-digitalique	Augmente les effets toxiques digitaliques	AB	4
IRSS-ARA II	Risque de torsade de pointe	AB	3
Diurétique-ARA II	Risque d'hypotension artérielle si déplétion sodée	AB	3
Inhibiteur calcique-baclofène	Risque d'hypotension orthostatique	AB	2
AVK-hypo-uricemiant	Augmente le risque hémorragique	ST	2
AVK-antiarythmique	Augmente le risque hémorragique	ST	2
Insuline-IEC	Augmente les effets hypoglycémians	AB	2
β bloquant-SHG	Masque les symptômes d'une hypoglycémie	ST	2
Digitalique-IPP	Augmente la digoxinémie	AB	2
Statine-colchicine	Augmente le risque de rhabdomyolyse	AB	2
Antiarythmique-β bloquant	Risque de bradycardie	AB	2
Antiarythmique-diurétique	Risque de torsade de pointe	AB	2
β bloquant-dompéridone	Risque de torsade de pointe	AB	2
Fibrate-colchicine	Augmente le risque de rhabdomyolyse	AB	1
Neuroleptique-diurétique	Risque de torsade de pointe	AR	1
Diurétique de l'anse-IEC	Risque d'hypotension artérielle si déplétion sodée	AB	1
AVK-fibrate	Augmente le risque hémorragique	ST	1
Diurétique-Metformine	Risque d'acidose lactique	AR	1
Antiarythmique-anticholinestérasique	Risque de torsade de pointe	ST	1
Neuroleptique-corticoïde	Risque de torsade de pointe	AR	1
AVK-carbamazépine	Modification de l'INR	ST	1

Digitalique-ARA II	Augmente les effets toxiques digitaliques	AB	1
Dompéridone-diurétique	Risque de torsade de pointe	AB	1
Neuroleptique-anticholinestérasique	Risque de torsade de pointe	AR	1
Corticoïde-diurétique	Augmente le risque d'hypokaliémie	AB	1
AVK-corticoïde	Augmente le risque hémorragique	ST	1
Normo thymique-phénobarbital®	Risque de surdosage en phénobarbital	AR	1
Normo thymique-neuroleptique	Augmente la dépression centrale, altération de la vigilance	AR	1
IEC-diurétique	Risque d'hypotension si déplétion sodée	AB	1
AVK-statine	Augmente le risque hémorragique	ST	1
<u>6c. Association déconseillée</u>			11
Association de 2 AAP	Augmente le risque hémorragique	AB	5
Inhibiteur calcique-β bloquant	Troubles de l'automatisme et de la conduction	AB	4
IPP-méthotrexate	Augmente la toxicité du méthotrexate	AB	1
Neuroleptique-dompéridone	Risque de troubles du rythme ventriculaire	AR	1
<u>6d. Association contre-indiquée</u>			2
Association de deux β(2) stimulants d'action prolongée	Cumulation des effets	SU	1
Seroplex®-Dompéridone	Risque majoré de torsade de pointe	SU	1

8. Administration inappropriée			38
Administration discontinuée (ex : furosémide 2j/7, hémigoxine 3j/7, AAP 1j/2 ...)	Prescription illogique	OMA	20
Anti-reflux, pansement digestif (Gaviscon®, Smecta®)	Interfère avec l'absorption des autres médicaments (prise espacée de 2H)	OMA	9
Calcium-fer	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	2
Hormones thyroïdiennes- Calcium	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	2
Biphosphonates- Calcium	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	2
Hormones thyroïdiennes- Fer	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	1
Biphosphonates-fer	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	1
Biphosphonates-antiacide	Modification de l'absorption du premier par le deuxième	OMA	1

Tableau 10 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, de leurs effets et des interventions pharmaceutiques proposées

Avec **IR** insuffisance rénale, **SHG** sulfamide hypoglycémiant, **AAP** anti-agrégant plaquettaire, **IPP** inhibiteur de la pompe à protons, **IEC** inhibiteur de l'enzyme de conversion **ARA II** antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

Avec **AB** : absence d'intervention, **AR** : arrêt, **AJ** : ajout, **AP** : adaptation posologique, **SU** : substitution, **ST** : suivi thérapeutique, **OMA** : optimisation des modalités d'administration

Nous avons donc recensé 554 « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse », regroupés en 9 catégories et 167 sous-catégories : par exemple les 190 interactions médicamenteuses à prendre en compte représentaient 63 types d'interactions.

Dans cette étude, nous avons donc émis des possibilités d'intervention pharmaceutique en regard de chacun des 167 types de « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse ». Nous nous sommes appuyés sur les alternatives proposées par la liste de Laroche pour les MPI, quant aux autres interventions elles ont été réalisées en concertation avec le médecin coordonnateur de l'EHPAD Saint Joseph. Ces interventions sont détaillées ci-dessous.

Intervention pharmaceutique	Nombre	Pourcentage (Pour 167 types de PLTM)
AB : absence d'intervention	52	31,1
AJ : ajout d'un médicament	4	2,4
AP : adaptation posologique	2	1,2
AR : arrêt du médicament	62	37,1
OMA : optimisation des modalités d'administration	8	4,8
ST : suivi thérapeutique	25	15
SU : substitution	14	8,4

Tableau 11 : Distribution des interventions pharmaceutiques proposées

Nous avons constaté une prédominance des catégories « arrêt du médicament » et « absence d'intervention » avec respectivement 37,1% et 31,1%

II. Discussion

A. Description de la population étudiée et données de la littérature

Notre étude a porté sur une population typiquement gériatrique, polymédiquée et polypathologique. Elle diffère quelque peu de celles étudiées dans la littérature quant au sexe, à l'âge et au lieu de vie.

En effet, la proportion d'hommes (16%) et de femmes (84%) était différente de celle établie par l'étude PAQUID (31) avec 27,3% d'hommes et 72,7% de femmes.

L'âge moyen des patients était de 87,4 ans. Par comparaison, l'âge moyen des patients dans l'étude PAQUID (comprenant également des patients âgés de 75 ans et plus) était de 82,6 ans +/-5,4 ans. Des sujets indemnes de syndrome démentiel étaient inclus dans cette moyenne alors que les sujets atteints d'un syndrome démentiel étaient en moyenne plus âgés de 5 ans. Notons également qu'au sein de l'EHPAD St Joseph, l'âge moyen de la population masculine (84 ans) était inférieur à celle de la population féminine (88 ans).

Alors que dans l'étude PAQUID seulement 38,5% des sujets étaient institutionnalisés, notre travail a porté uniquement sur une population institutionnalisée.

En fonction du mode d'hébergement, la prévalence de la démence était de 12,1% à domicile tandis qu'en institution plus de deux tiers des sujets sont déments (71,6%). Quel que soit l'âge, cette prévalence de la démence en institution est supérieure à 60% (31). Dans notre étude 60,5% des résidents de l'EHPAD St Joseph étaient déments.

Enfin, bien que cette donnée ne soit pas analysée dans l'étude PAQUID, il est intéressant de noter que seulement 14% des résidents de l'EHPAD St Joseph avaient une fonction rénale normale ($Cl > 90 \text{ ml/min}$ calculée selon MDRD).

B. MPI : comparaison avec les données de la littérature

Un des objectifs de notre étude était d'évaluer la prévalence des MPI, prescription dite « misuse », chez les personnes âgées vivant en institution.

La catégorie de « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » 5b (médicament potentiellement inapproprié) est le résultat de l'analyse des ordonnances à l'aide de la liste de Laroche. Cette liste introduit le problème de l'association de plusieurs médicaments appartenant à la même classe, que ce soient des AINS ou des psychotropes. Elle est bâtie sur le modèle de la liste de Beers et précise les DCI ainsi que certains noms de spécialités. Nous avons choisi cette liste car c'est la seule qui décrit des médicaments étant tous commercialisés en France au moment de sa parution. En effet, 6 des critères de Beers ne sont pas applicables car les médicaments qu'ils identifient ne sont pas disponibles sur le marché français. Cependant, cette liste identifie certaines classes thérapeutiques comme inappropriées alors qu'elles ne le sont pas dans la liste de Laroche, voire proposées comme alternative thérapeutique plus sûre. C'est le cas notamment des anti-arythmiques qui ne sont pas considérés comme inappropriés par Laroche (à l'exception du disopyramide) et qui sont identifiés par le critère 9 de la liste des MPI de Beers. Laroche ne considère que les neuroleptiques de la famille des phénothiazines comme inappropriés alors que Beers les comprend tous. Laroche propose les IRSS en alternative thérapeutique plus sûre aux antidépresseurs imipraminiques alors que Beers les inscrit dans sa liste des médicaments à utiliser avec précaution.

Nous avons observé que 35% des patients avaient au moins un MPI selon les critères de Laroche. Seulement 19 des 34 critères de cette liste ont été retrouvés au sein des prescriptions. En effet, depuis 2007 certains médicaments indiqués par Laroche ont été retirés du marché comme la phénylbutazone (critère 2). D'autre part, bien que certains médicaments soient toujours disponibles sur le marché français, ils ne sont que peu souvent prescrits. Ce sont des médicaments que nous n'avons retrouvés sur aucune ordonnance des patients de l'EHPAD. Il s'agit de l'indométacine, de la réserpine, du disopyramide, de la ticlopidine, du glipizide, du méprobamate à visée gastro-intestinale, et du dipyridamole.

Une revue de littérature (32) a permis d'établir une prévalence de MPI (toutes classes pharmacologiques confondues) allant de 11,5% à 62,5%.

Aux Etats-Unis la prévalence estimée de consommation de MPI, comprenant toutes les catégories pharmacologiques et selon la liste de Beers, s'échelonne de 12% pour les personnes âgées vivant à domicile à 40% pour celles vivant en institution (33). En Europe la prévalence est de 19,8% pour les patients âgés vivant à domicile (34). Au Royaume-Uni les prescriptions inappropriées selon les critères STOPP and START ont été estimées entre 21 et 36% chez les personnes âgées vivant à domicile et entre 35 et 77% chez les personnes âgées hospitalisées (35)

En France, la prévalence des prescriptions de MPI provenait jusqu'alors d'études observationnelles et allait de 40% pour les personnes âgées vivant à domicile (28) à 66% pour celles hospitalisées dans un service de gériatrie (6). Dans ces 2 études, la classe de MPI la plus retrouvée était celle des vasodilatateurs cérébraux (respectivement 23,4% et 36,4%) suivie par celle des benzodiazépines à longue $\frac{1}{2}$ vie (respectivement 9,2% et 23,2%).

En 2003, la commission de Transparence a réévalué la classe des vasodilatateurs cérébraux et conclu à un SMR insuffisant. Leur taux de remboursement est donc passé de 65 à 35% puis plus récemment à 15%. Leur prescription est dite « overuse ». Les prescriptions de cette classe de médicaments ont baissé ces dernières années devant ces recommandations et représentent moins de 0,5% des prescriptions relevées dans notre étude.

Une étude nationale récente menée sur un an par Bongue, Laroche *et al.* (36), utilisant les critères de la liste de Laroche (20), a conclu qu'en moyenne 53,6% des personnes âgées de 75 ans et plus avaient reçu durant l'étude au moins un MPI. Ce taux était de 50,7% pour la région Haute-Normandie. Cependant, cette étude a été basée sur les médicaments remboursés par l'assurance maladie. Elle ne peut être extrapolée à notre étude basée uniquement sur une population âgée institutionnalisée. Ceci explique que notre taux de prescriptions inappropriées est moindre (35%) que celui retrouvé au niveau national ou local. Notre échantillon de population étant moindre et restreint par des critères d'hébergement, notre taux est sous-estimé pour toutes les classes pharmaceutiques confondues. Dans cette même étude, la classe de MPI la plus retrouvée est celle des vasodilatateurs cérébraux (19,4% des MPI prescrits), suivie des médicaments aux propriétés anticholinergiques (19,3%) puis des benzodiazépines à longue $\frac{1}{2}$ vie (17,9%). Parmi les médicaments aux propriétés anticholinergiques on retrouvait en tête les antihistaminiques H1.

Pour les benzodiazépines à longue $\frac{1}{2}$ vie, le bromazépam (Lexomil®) était le plus souvent remboursé. Dans notre analyse le critère de Laroche le plus souvent recensé est le numéro 27 « Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune » avec près de 33%.

Il a été démontré que les médicaments avec des propriétés anticholinergiques avérées étaient associés au déclin cognitif (perte de 0.33 points au MMSE : mini mental state examination (37)) et au syndrome délirant (38). Ils peuvent contribuer à l'apparition d'évènements tels que des chutes, un syndrome délirant et des comportements impulsifs. La sévérité de ces effets aderses dépend de la charge anticholinergique dans le sang. Devant cette constatation, diverses échelles d'évaluation de la charge anticholinergique et du risque d'effets indésirables anticholinergiques ont été mises au point : ARS, ADS et ACB dont les spécificités ont été développées au cours de cette thèse. La SAA (Serum Anticholinergic Activity) a été associée au déclin cognitif ou au syndrome délirant dans plusieurs études impliquant des personnes âgées (39).

Une étude américaine récente (40) s'est intéressée à la prévalence des prescriptions concomitantes d'IACHÉ et de médicaments anticholinergiques. Ces prescriptions sont dites « contradictoires » d'après les critères de Laroche *et al.* Dans notre étude nous n'avons recensé que deux prescriptions contradictoires : il s'agissait du Vesicare® (solifénacine) avec l'Exelon® (rivastigmine) pour le premier cas, avec l'Ebixa® (galantamine) pour le second.

En se basant sur les données de 2 compagnies d'assurance, 5625 personnes, âgées en moyenne de 79,3 ans, ayant débuté leur traitement par IACHÉ entre 2000 et 2007, ont été incluses dans l'étude. Trente-sept pour cent des néo-utilisateurs d'IACHÉ consommaient en même temps au moins un anticholinergique. Plus de 11% des néo-utilisateurs d'IACHÉ consommaient de façon concomitante au moins 2 médicaments ayant une activité anticholinergique muscarinique modérée à puissante. Plus de 5% utilisaient simultanément au moins 2 médicaments à propriété anticholinergique muscarinique puissante. Chez 23% des utilisateurs d'IACHÉ, des anticholinergiques muscariniques étaient déjà prescrits lors de l'instauration du traitement par IACHÉ. Moins d'un quart ont stoppé leur traitement anticholinergique muscarinique au début de leur traitement par IACHÉ.

C. Intérêts et limites de l'étude

Toutes les prescriptions de l'EHPAD St Joseph ont été analysées, les médicaments classés selon leur catégorie ATC et les éventuelles interactions médicamenteuses décelées.

La surconsommation des psychotropes est une préoccupation majeure de santé publique en France comme en atteste le rapport parlementaire sur le « bon usage des médicaments psychotropes » (41). Les personnes âgées sont particulièrement concernées par ce problème. La très large utilisation des psychotropes dans cette population se justifie par une fréquence élevée des pathologies psychiatriques au cours du vieillissement, et par les risques à laisser sans traitement des pathologies psychiatriques qui peuvent avoir des complications dramatiques en termes d'altération du pronostic fonctionnel ou de risque suicidaire. Pourtant les prescriptions inappropriées de psychotropes restent très nombreuses dans la population âgée. Dans ce contexte, la Haute Autorité de santé a lancé en 2007 un programme d'amélioration de la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Il comporte notamment un volet sur la prescription au long cours des anxiolytiques et hypnotiques, dont l'objectif final est de réduire l'iatrogénie liée à l'exposition aux benzodiazépines dans cette population (42). En effet, ces médicaments sont à risque iatrogène non négligeable : chutes, confusions, sédation excessive, dépendance, vertiges... Les chutes et leurs conséquences sont particulièrement problématiques chez les sujets âgés (43). En raison de ces complications, l'utilisation des benzodiazépines pendant plus de quelques semaines n'est généralement pas recommandée d'autant que leur utilisation prolongée a pu être associée à un risque augmenté de démence. (44)

Pourtant, nous constatons dans notre étude que les médicaments de la catégorie N « système nerveux » (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs ...) occupent une place importante avec plus d'un tiers des prescriptions (34,2%).

Il faut néanmoins noter que selon la classification ATC, les antalgiques comme le paracétamol appartiennent à cette catégorie « système nerveux ». Pour obtenir la proportion la plus juste de médicaments psychotropes prescrits au sein de l'EHPAD St Joseph et affiner notre étude, nous avons décompté des médicaments côtés « N-système nerveux » les antalgiques ne contenant que du paracétamol (Dafalgan®, Doliprane® ...) en conservant les associations de type paracétamol-codéine (Dafalgan codéiné®) ou paracétamol-tramadol (Ixprim®).

Suite à cette étape, le pourcentage de médicaments affectants le système nerveux passe de 34,2 à 29,3% des prescriptions. Parmi les médicaments de cette catégorie, on retrouve en premier plan les benzodiazépines et apparentés qui représentent 24% des « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » recensés.

Nous voulions analyser les ordonnances non seulement en fonction du nombre de médicaments prescrits : polymédication avérée si l'on s'en tient à la définition des 5 médicaments par jour (en moyenne 7 par ordonnance) mais aussi en évaluant les prescriptions d'un point de vue global, notamment en terme de misuse, overuse et underuse : concept de prescription suboptimale. Pour atteindre cet objectif, nous nous sommes appuyés sur une fiche de travail élaborée par le groupe SFPC (société française de pharmacie clinique) que nous avons dû adapter face aux difficultés que présentait cette étude a posteriori des prescriptions médicamenteuses au sein d'un EHPAD. En effet, notre analyse s'est effectuée « hors unité de soin », c'est-à-dire que nous ne réagissions pas à la prescription d'un nouveau médicament mais nous constatons des « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » déjà présents sans pouvoir en discuter avec le prescripteur. Par exemple sur l'association de plusieurs antihypertenseurs, le risque d'hypotension orthostatique est plus marqué (interaction médicamenteuse à prendre en compte) mais ce risque est peut-être correctement évalué par le médecin et la décision de prescrire une association de médicaments se veut réfléchie, pertinente et voulue à ce moment donné. C'est pour palier à cette limite que nous avons ajouté la catégorie AB (absence d'intervention) à la fiche de recueil : une interaction médicamenteuse cotée AB ne signifie pas qu'elle doit être ignorée mais qu'il convient d'en trouver l'origine : quel est le médecin de ce résident ? De quand date la prescription ? Quel était le contexte clinique au moment de la prescription ? La poursuite de ce médicament est-elle justifiée ? Ce traitement a-t-il été réévalué depuis sa prescription.

Cette problématique s'est également portée à nous lors de la cotation d'autres interventions pharmaceutiques comme les « arrêts » (AR). En effet si nous prenons l'exemple des prescriptions de benzodiazépines, une prescription peut être qualifiée :

- de pertinente.
- d'overuse : benzodiazépines prescrites depuis plus de 30 jours sans essai de sevrage.

- de mise : benzodiazépine introduite en lieu et place d'un antidépresseur. En effet Mayers *et al* ne compte que 20% de sujets âgés qui auraient pris une benzodiazépine au moins deux fois durant une année. Cette fréquente consommation n'est pas le reflet de la fréquence de la pathologie anxieuse ; en effet il arrive que des patients âgés reçoivent aussi des benzodiazépines pour de la dépression ou des douleurs, alors que ce n'est pas une indication. Certains antidépresseurs peuvent être indiqués dans certaines formes d'anxiété. (45)

Dans un objectif de réduction de l'iatrogénie nous avons préconisé un arrêt de ces médicaments mais notre étude se retrouve biaisée par le manque d'information concernant le contexte de la prescription.

Cet élément primordial de notre étude est encore accentué par la multiplicité des médecins intervenants au sein d'un EHPAD : une cinquantaine pour l'établissement St Joseph. Il devient dès lors compliqué d'obtenir une justification à un traitement.

Ce constat incite à développer le concept de pharmacien référent qui doit être qualifié pour la gériatrie : après une formation continue adaptée et validée. La loi HPST et l'article L5126-6-1 du code de la santé publique introduisent et définissent les missions du pharmacien référent. L'officiel (article 38-I) peut assurer la fonction de pharmacien référent pour un EHPAD, si celui-ci ne dispose pas de PUI (pharmacie à usage intérieur) ou n'est pas membre d'un GCS (groupement de coopération sanitaire). « A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médicaments destinés à en optimiser les effets (46)». Mais également :

- Il intervient en étroite collaboration avec le médecin coordinateur et l'équipe soignante. A ce titre, il participe au choix thérapeutique pour la liste des médicaments de l'établissement et donc aux référencements des médicaments (et dispositifs médicaux) et à l'élaboration des protocoles de soins.
- Il participe à toute action pour lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse, pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité du traitement et le bon usage du médicament. Il participe à la pharmacovigilance et à la matériovigilance.
- Il gère le dossier pharmaceutique de chaque résident et utilisera à terme le dossier médical personnalisé (DMP).

- Il valide les ordonnances de tous les prescripteurs ; les interactions médicamenteuses repérées sont systématiquement signalées. Il informe le médecin coordinateur des prescriptions non conformes aux protocoles ou aux recommandations des autorités de santé, notamment la prescription des psychotropes aux personnes âgées.
- Il s'assure de la traçabilité des médicaments (étiquetage) et de leur correct délivrance (conditionnement adapté et identifiable).

D. Perspectives

Bien que la liste de Laroche constitue un ensemble de critères explicites, c'est-à-dire ne tenant pas compte de l'indication pour laquelle les médicaments ont été prescrits, l'emploi de ces critères permet toutefois d'apporter des informations intéressantes sur la consommation de médicaments potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables dans une population de personnes âgées. Cette liste répond également à la demande de la loi de santé publique du 9 août 2004 ; elle est considérée comme un indicateur de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées. Les limites méthodologiques de son élaboration et son objectif d'outil épidémiologique s'appuyant sur des critères explicites font que l'emploi de cette liste doit être fait avec précaution. Le but n'est pas que les critères de cette liste soient opposables aux médecins mais plutôt considérés comme un signal d'alerte pour les prescripteurs, les obligeant alors à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils veulent prescrire en fonction d'une situation clinique donnée. En effet les médicaments de cette liste doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes de 75 ans et plus. Cependant la prescription d'un médicament de cette liste peut être justifiée dans une situation clinique particulière et bien évaluée. Utilisée comme un guide de prescription, la diffusion de cette liste de médicaments potentiellement inappropriés peut alors être envisagée.

Au regard des résultats de notre étude, nous proposons donc de diffuser cette liste de Laroche à l'ensemble des médecins intervenants à l'EHPAD St Joseph au cours d'une réunion.

Il serait également intéressant de s'entretenir avec les techniciens du logiciel Titan (logiciel de prescription de l'EHPAD) afin d'étudier la possibilité d'inclure un signal d'alerte apparaissant systématiquement lors de la saisie informatique d'un médicament de la liste de Laroche.

Au cours de cette réunion, nous pourrions également présenter les séries d'aides et de recommandations pour la démarche générale de prescription (prescription médicamenteuse chez le sujet âgé), et pour une meilleure prescription des psychotropes disponible sur le site de la HAS. Les experts y proposent ainsi des recommandations pour le sevrage des benzodiazépines, classe médicamenteuse largement prescrite au sein de notre population institutionnalisée. (Annexe 10).

A la suite de cette communication envers les médecins prescripteurs, il serait intéressant de réaliser un nouvel état des lieux des prescriptions pour observer, ou non, un changement dans les prescriptions et plus particulièrement dans le domaine des médicaments psychotropes.

Cependant, nous avons exprimé les limites qu'engendraient notre étude : l'analyse de prescriptions a posteriori et hors unité de soin. Or, la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse est un travail de tous les jours, de chaque instant, et qui ne peut s'envisager que dans un travail commun entre médecin et pharmacien : l'EHPAD St Joseph est pourvu d'un médecin coordinateur, spécialisé en gériatrie, mais qui n'est pas au fait de l'ensemble des prescriptions des résidents qui disposent chacun de leur médecin généraliste. Il est nécessaire d'inclure dans leur organisation un pharmacien référent qui puisse réagir et alerter ce médecin coordinateur par l'intermédiaire d'opinions pharmaceutiques. Le travail de validation des ordonnances du pharmacien ne doit pas être vu comme un contrôle du travail du médecin, avec les connotations négatives que cela comporte, mais plutôt comme une sécurité supplémentaire pour la qualité de la prescription. Par son expertise du médicament, le pharmacien doit être vu comme un appui et un collaborateur.

Il conviendrait alors d'étudier l'impact de la rédaction d'opinions pharmaceutiques par le pharmacien ayant détecté un ou plusieurs MPI dans l'ordonnance d'un patient âgé sur la prescription par le médecin à la consultation suivante.

Cette étroite collaboration entre les différents acteurs du système de santé serait également valable en médecine ambulatoire où le pharmacien d'officine devrait avoir accès au dossier médical du patient et le médecin au dossier pharmaceutique. Ce dernier devrait être alimenté par tous les médicaments pris par le patient, qu'ils soient prescrits ou relèvent du conseil et de l'automédication.

CONCLUSION

Le sujet âgé institutionnalisé est souvent polypathologique donc susceptible d'être polymédicamenté. A cela s'ajoutent les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui augmentent le risque d'effets indésirables et d'interaction médicamenteuses. Le risque de MPI est d'autant plus élevé dans cette population. Cette consommation de MPI doit être évaluée constamment au regard des changements de la pharmacothérapie afin de diminuer la iatrogénie. Il est donc important d'informer les acteurs du système de soin en EHPAD. La liste de Laroche constitue un indicateur épidémiologique pour évaluer la consommation des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Elle peut constituer une aide pour les prescripteurs amenés à prendre en charge une personne âgée institutionnalisée : médecins généralistes, gériatres ou autre spécialiste, tout en sachant que même si les médicaments de cette liste peuvent être considérés comme inappropriés, ils ne sont pas pour autant contre-indiqués.

Depuis quelques années, la HAS et le collège professionnel des gériatres de France (CPGF) élaborent et aident à la mise en œuvre de programmes d'amélioration des pratiques sur la prescription médicamenteuse chez la personne âgée (PMSA). Ces programmes présentent un certain nombre d'indicateurs de bonnes pratiques destinées aux gériatres hospitaliers, médecins coordinateurs en EHPAD et généralistes.

Nous avons montré que tous ces outils doivent être d'avantage mis en pratique afin d'améliorer la qualité de la prescription chez les personnes âgées, et que dans cet objectif, tel que cela a été démontré dans cette étude, le pharmacien possède un rôle important à jouer.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) TRIVALLE C. Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Médecine&hygiène*. 2000 ; 2323 : 2312-2315
- (2) COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS DE GERIATRIE. Abrégés, modules transversaux, le vieillissement, module 5. Masson. Item 54. 3-23
- (3) LEVEAU P. La personne âgée aux urgences. EMC. *Médecine d'urgence*. 2009 ; 1-8
- (4) BELMIN J, CHASSAGNE P, FRIOCOURT P, *et al.* Gériatrie. 2eme édition. 2009 ; 9-22
- (5) BELMIN J. Le vieillissement, modules transdisciplinaires. Module 5. Med-line edition ; 13-24
- (6) LAROCHE ML, CHARMES JB, NOUAILLE Y *et al.* Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging*. 2006 ; 23 : 49-59
- (7) LEGRAIN S., LACAILLE S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC-Médecine. 2005 ; 127-136
- (8) LEGRAIN S. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l' « underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance. *Bull Acad Natle*. 2007 ; 191 : 259-270
- (9) GONTHIER R., BLANC P, *et al.* Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée ? *Thérapie* 2004 ; 59 : 227-232
- (10) COURS DES COMPTES DE LA SECURITE SOCIALE 2011. Chapitre IV : la maitrise des dépenses de médicaments. Septembre 2011. www.ccomptes.fr
- (11) PAILLE F. La surconsommation médicamenteuse des personnes âgées. *Thérapie*. 2004 ; 59 : 215-222
- (12) BEIJER HJ, DE BLAHEY CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reaction (ADR) : a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 ; 24 : 46-54

- (13) DOUCET J, JEGO A, NOEL D *et al.* Preventable and non preventable risk factor for adverse drug event related to hospital admissions in the elderly. *Clin Drug Invest.* 2002 ; 22 : 385-392
- (14) PIRMOHAMED M, JAMES S, MEAKIN S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004 ; 329 : 15-19
- (15) QUENEAU P, GRANDMOTTET P. Prévention de l'iatrogénie évitable: le devoir de vigilance. *Presse médicale.* 1998 ; 25 : 1280-1282
- (16) BONNET-ZAMPONI D., LEGRAIN S. Prescription médicamenteuse et iatrogénie chez le sujet âgé. *EMC-Médecine.* 2013, consulté le 13/06/2014, <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/781569/resultatrecherche/4>,
- (17) PIAU A, NOURHASHEMI F, VELLAS B. Iatrogénie et maladie d'Alzheimer. *Rev Med Interne.* 2009 ; 302-306
- (18) COL N, FANALE JE, KRONHOLM P. The role of medication non compliance and adverse drug reaction in hospitalization of the elderly. *Rev Med Interne.* 1990 ; 150 : 841-845
- (19) BEERS M, OUSLANDER J, ROLLINGER I, *et al.* Explicit criteria for determining inappropriate medication. *Rev Med Interne.* 1991 ; 151 : 1825-1832
- (20) LAROCHE ML, BOUTHIER F, MERLE L, CHARMES JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne.* 2009 ; 592-601
- (21) BEERS M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Rev Med Interne.* 1997 ; 157 : 1531-1536
- (22) FICK DM, COOPER JW, WADE WE *et al.* Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in the older adults. *Rev Med Interne.* 2003 ; 163 : 2716-2725
- (23) LANG PO, HASSO Y, BELMIN J, *et al.* STOPP-START: adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *CMAJ.* 2009 ; 100 : 426-431

- (24) ZHAN C, SANGL J, BIERMAN AS, *et al.* Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Finding from the 1996 medical expenditure panel survey. JAMA. 2001 ; 286 : 2823-2829
- (25) MCLEOD P.J., HUANG A.R., TAMBLYN R.M., GAYTON D.C. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. CMAJ. 1997 ; 156 : 385-391
- (26) MEBARKI S, TRIVALLE C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. NPG. 2012 ; 12 : 131-138
- (27) RUDOLP JL, SALOW MJ, ANGELINI MC, *et al.* The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Rev Med Interne. 2008 ; 168: 508-513
- (28) LECHEVALIER-MICHEL N, GAUTIER-BERTRAND M, ALPEROVITCH 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 ; 60 : 813-819
- (29)http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_656210/fr/pmsa-programmes-complets. Consulté le 22/06/13
- (30)<http://www.sfpc.eu/fr/pratiques-professionnelles/interventions-pharmaceutiques.html>
- (31) RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P *et al.* Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. EMC-Médecine. 2003 ; 159 : 405-411
- (32) GUARALDO L, CANO FG, DAMASCENO GS *et al.* Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. BMC Geriatrics. 2011 ; 11-79
- (33) APARUSU RR, MORT JR. Inappropriate prescribing for the elderly : Beers criteria-based review. Ann Pharmacother. 2000 ; 34 : 338-346
- (34) FAVIOLA D, TOPINKOVA E, GAMBASSI G *et al.* Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA. 2005 ; 293 : 1348-1358

- (35) GALLAGHER P, O'CONNOR O and O'MAHONY D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Am J Ther.* 2011 ; 89 : 845-854
- (36) BONGUE B, LAROCHE ML, GUTTON S *et al.* Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France : a population based study from the French National Insurance Health Care System. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 ; 67 : 1291-1299
- (37) FOX C, RICHARDSON K, MAIDMENT I *et al.* Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the elder population: the medical research council cognitive function and ageing study. *JAGS.* 2011 ; 59 : 1477-1483
- (38) CARRIERE I, FOURRIER-REGLAT A, DARTIGUES JF *et al.* Drugs with anticholinergic properties cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Rev Med Interne.* 2009 ; 169 : 1317-1324
- (39) MULSANT B, POLLOCK B, KIRSHNER M *et al.* Serum Anticholinergic Activity in a community based sample of older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 ; 60 : 198-203
- (40) BOUDREAU D, YU O, GRAY S, *et al.* Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes. *JAGS.* 2011 ; 59 : 2069-2076
- (41) BRIOT M. Le bon usage des médicaments psychotropes. Rapport de l'office parlementaire de l'évaluation des pratiques de santé. 2006. <http://www.assemblee-nationale.fr>
- (42) UHART M, ODOUARD E, CARLIER C *et al.* Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Annales pharmaceutiques francaises.* 2012 ; 70 : 46-52
- (43) CUMMING R, LE COUTEUR D. Benzodiazépines and risk of hip fractures in older people : a review of the evidence. *CNS drugs.* 2003 ; 17 : 825-837
- (44) WU CS, WANG SC, CHANG IS, LIN KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *JAGS.* 2009 ; 17 : 614-620
- (45) MAYER-OAKES SA, KELMAR G, BEERS MH, DEJONY F *et al.* Benzodiazépine use in older, community-dwelling southern Californians: prevalence and clinical correlates. *Ann Pharmacother.* 1993 ; 27 : 416-421

(46) LEQUIEN V. Rôle des pharmaciens dans les EHPAD. Actualités pharmaceutiques hospitalières. 2010 ; 21 : 10

ANNEXES

Annexe 1: Liste de Beers -----	p 86
Annexe 2: Liste de Zhan-----	p 89
Annexe 3: Stopp and start -----	p 90
Annexe 4: Anticholinergic risk scale (ARS)-----	p 96
Annexe 5: Anticholinergic cognitive burden (ACB) -----	p 97
Annexe 6: Anticholinergic drug scale (ADS) -----	p 98
Annexe 7: Liste de Laroche -----	p 99
Annexe 8: Modalités de prescription chez la personne âgée (HAS) -----	p 106
Annexe 9: Fiche de recueil SFPC -----	p 109
Annexe 10: Recommandations de la HAS pour l'arrêt des benzodiazépines ----	p 110

Annexe 1 : Liste de Beers

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 oxybutynin (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), cildinium-chlordiazepoxide (Librax), 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 GR)	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 dipyrindamole (Persantine). Do not consider the long-acting dipyrindamole (which has better properties than the short-acting in older adults) except with patients with artificial heart valves	May cause orthostatic hypotension.	Low
Methylodopa (Aldomet) and methylodopa-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), hyoscyamine (Levsin and Levsinex), propantheline (Pro-Banthine), belladonna alkaloids (Donnatal and others), and cildinium-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), triproleamine, 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 mesyloids (Hydergine) and cyclandelate (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
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, Avapro, 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 (Gordarone)	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 (Hyloril)	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: methyl dopa (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 (Limbital), 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.

Table 3. Summary of Changes From 1997 Beers Criteria to New 2002 Criteria

Medicines Modified Since 1997 Beers Criteria	
1. Reserpine (Serpasil and Hydropres)*	3. Iron supplements >325 mg†
2. Extended-release oxybutynin (Ditropan XL)‡	4. Short-acting dipyrindamole (Persantine)‡
Medicines Dropped Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	
1. Phenylbutazone (Butazolidin)	6. Metoclopramide (Reglan) with seizures or epilepsy
Considering Diagnoses	7. Narcotics with bladder outflow obstruction and narcotics with constipation
2. Recently started corticosteroid therapy with diabetes	8. Desipramine (Norpramin) with insomnia
3. β -Blockers with diabetes, COPD or asthma, peripheral vascular disease, and syncope or falls	9. All SSRIs with insomnia
4. Sedative hypnotics with COPD	10. β -Agonists with insomnia
5. Potassium supplements with gastric or duodenal ulcers	11. Bethanechol chloride with bladder outflow obstruction
Medicines Added Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	
1. Ketorolac tromethamine (Toradol)	15. Desiccated thyroid
2. Orphenadrine (Norflex)	16. Ferrous sulfate >325 mg
3. Guanethidine (Ismelin)	17. Amphetamines (excluding methylphenidate and anorexics)
4. Guanadrel (Hylorel)	18. Thioridazine (Mellaril)
5. Cycloandelate (Cyclospasmol)	19. Short-acting nifedipine (Procardia and Adalat)
6. Isoxsuprine (Vasodilan)	20. Daily fluoxetine (Prozac)
7. Nitrofurantoin (Macrochantin)	21. Stimulant laxatives may exacerbate bowel dysfunction (except in presence of chronic pain requiring opiate analgesics)
8. Doxazosin (Cardura)	22. Amiodarone (Cordarone)
9. Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)	23. Non-COX-selective NSAIDs (naproxen [Naprosyn], oxaprozin, and piroxicam)
10. Mesoridazine (Serentil)	24. Reserpine doses >0.25 mg/d
11. Clonidine (Catapres)	25. Estrogens in older women
12. Mineral oil	
13. Cimetidine (Tagamet)	
14. Ethacrynic acid (Edecrin)	
Considering Diagnoses	
26. Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chloragepate (Tranxene) with COPD, stress incontinence, depression, and falls	33. Decongestants with bladder outflow obstruction
27. Propanolol with COPD/asthma	34. Calcium channel blockers with constipation
28. Anticholinergics with stress incontinence	35. Phenylpropanolamine with hypertension
29. Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepine hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride) with syncope or falls and stress incontinence	36. Bupropion (Wellbutrin) with seizure disorder
30. Short to intermediate and long-acting benzodiazepines with syncope or falls	37. Olanzapine (Zyprexa) with obesity
31. Clopidogrel (Plavix) with blood-clotting disorders receiving anticoagulant therapy	38. Metoclopramide (Reglan) with Parkinson disease
32. Tolterodine (Detrol) with bladder outflow obstruction	39. Conventional antipsychotics with Parkinson disease
	40. Tacrine (Cognex) with Parkinson disease
	41. Barbiturates with cognitive impairment
	42. Antispasmodics with cognitive impairment
	43. Muscle relaxants with cognitive impairment
	44. CNS stimulants with anorexia, malnutrition, and cognitive impairment

Abbreviations: CNS, central nervous system; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

*Reserpine in doses >0.25 mg was added to the list.

†Ditropan was modified to refer to the immediate-release formulation only and not Ditropan XL and iron supplements was modified to include only ferrous sulfate.

‡Do not consider the long-acting dipyrindamole, which has better properties than the short-acting dipyrindamole in older adults (except with patients with artificial heart valves).

Annexe 2 : Liste de Zhan

Table 1. National US Estimates of Potentially Inappropriate Medication Use by Expert Panel Category and Generic Name*

Drugs (1997 Beers Criteria and Classification by Expert Panel)	1996 Medical Expenditure Panel Survey		1992 MCBS ¹⁵	1987 NMES ¹⁴
	No. of Elderly in Sample	% of Total Elderly Receiving Drugs	% of Total Elderly Receiving Drugs	% of Total Elderly Receiving Drugs
Always avoid	2.6 (2.0-3.2)†			
Barbiturates‡	4	0.14§	0.03	0.15
Flurazepam	7	0.22	0.77	1.25
Meprobamate	5	0.22	0.32	0.82
Chlorpropamide	10	0.37	0.87	2.08
Meperidine	3	0.11§	NA	NA
Pentazocine	1	0.05§	0.14	0.30
Trimethobenzamide	5	0.19	NA	0.27
Belladonna alkaloids	8	0.23	NA	NA
Dicyclomine	18	0.64	NA	NA
Hyoscyamine	10	0.37	NA	NA
Propantheline	4	0.11§	NA	NA
Rarely appropriate	9.1 (7.9-10.3)†			
Chlordiazepoxide	9	0.33	0.60	1.95
Diazepam	32	1.37	2.13	2.82
Propoxyphene	144	6.21	5.63	4.83
Carisoprodol	14	0.50	0.68	0.38
Chlorzoxazone	6	0.23	NA	NA
Cyclobenzaprine	24	1.12	0.59	0.70
Metaxalone	4	0.16§	NA	NA
Methocarbamol	9	0.44	0.40	0.42
Some indications	13.3 (11.7-14.9)†			
Amitriptyline	84	3.36	2.63	3.13
Doxepin	16	0.50	1.72	2.64
Indomethacin	24	0.97	4.09	6.44
Dipyridamole	38	1.51	NA	NA
Ticlopidine	20	0.83	NA	NA
Methyldopa	16	0.63	NA	NA
Reserpine	15	0.65	NA	NA
Disopyramide	9	0.41	NA	NA
Oxybutynin	31	1.34	NA	NA
Chlorpheniramine	12	0.50	NA	NA
Cyproheptadine	8	0.23	NA	NA
Diphenhydramine	26	0.99	NA	NA
Hydroxyzine	34	1.29	NA	NA
Promethazine	37	1.56	NA	NA
Any of 33 drugs	21.3 (19.5-23.1)†			

*MCBS indicates Medicare Current Beneficiary Survey; NMES, National Medical Care Expenditure Survey; and NA, not applicable because medications were not screened in survey.

†Data presented as odds ratio (95% confidence interval).

‡Includes butabarbital, secobarbital, and pentobarbital.

§Relative SE is $\geq 30\%$.

Annexe 3 : Critères Stopp and Start

Tableau 1 : STOPP (Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions)	
A. Système cardiovasculaire	
1.	un traitement prolongé par digoxine à une dose >125µg/jour en présence d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault estimée <50ml/min) (augmentation du risque de toxicité)
2.	un diurétique de l'anse pour le traitement des oedèmes des membres inférieurs associés à l'insuffisance veineuse, c à d absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, de décompensation d'une cirrhose hépatique ou d'un syndrome néphrotique (absence d'efficacité démontrée, préférer une contention veineuse)
3.	un diurétique de l'anse en traitement de première intention d'une hypertension essentielle (alternatives plus efficaces et moins délétères disponibles)
4.	un diurétique thiazidique chez un patient atteint de goutte (risque de crise de goutte)
5.	un β-bloquant non cardiosélectif chez un sujet avec une bronchopneumopathie chronique obstructive : BPCO (risque de bronchospasme)
6.	β-bloquant et vérapamil en association (risque augmenté de bloc de conduction)
7.	diltiazem ou vérapamil en présence d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV (risque de majorer l'insuffisance cardiaque)
8.	un anticalcique sur terrain de constipation chronique (risque de majorer la constipation)
9.	aspirine et AVK en association sans protection digestive par antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2) (excepté la cimétidine en raison du risque d'interaction) ou inhibiteurs de la pompe à protons (risque élevé de saignement gastro-intestinal)
10.	dipyridamole, en monothérapie, en prévention secondaire des événements cardiovasculaires (efficacité non démontrée)
11.	aspirine en présence d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale et en l'absence d'une protection digestive par anti-H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons (risque de saignement gastro-intestinal)
12.	aspirine à une dose >150mg/jour (augmentation du risque de saignement sans augmentation démontrée de l'efficacité)
13.	aspirine ou clopidogrel en l'absence d'une athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébro-vasculaire ou des artères des membres inférieurs (pas d'indication)
14.	aspirine ou clopidogrel en traitement de vertiges non clairement attribuables à une origine cérébro-vasculaire (pas d'indication)
15.	anti-vitamine K, pour une durée >6 mois, en traitement, d'un premier épisode non compliqué, de thrombose veineuse profonde (pas de bénéfice démontré)
16.	anti-vitamine K, pour une durée >12 mois, en traitement, d'un premier épisode, non compliqué, d'embolie pulmonaire (pas de bénéfice démontré)
17.	aspirine, clopidogrel, dipyridamole ou anti-vitamine K en présence d'une maladie hémorragique (haut risque hémorragique)

B. Psychotropes et système nerveux central
1. antidépresseurs tricycliques (TCA) en présence d'un syndrome démentiel (risque de majoration de la dysfonction cognitive)
2. TCA en présence d'un glaucome (favorise l'exacerbation du glaucome)
3. TCA en présence de troubles de la conduction cardiaque (risque d'aggravation des troubles conductifs)
4. TCA en présence d'une constipation chronique (risque de majorer la constipation)
5. TCA en association avec des opiacés ou des anticalciques (risque de constipation sévère)
6. TCA en présence d'une obstruction prostatique ou d'une histoire de rétention urinaire (risque de rétention urinaire)
7. utilisation prolongée (i.e>1 mois) de benzodiazépines de longue demi-vie d'action : chlórdiazépoxyde, fluazépam, nitrazépam, chlorazépate SOIT de benzodiazépines avec métabolites actifs de demi-vie prolongée : diazépam (risque de sédation prolongée, confusion, trouble de l'équilibre, chutes)
8. prescription prolongée (i.e>1 mois) d'un neuroleptique comme traitement hypnotique (risque de confusion, hypotension, risque de syndrome extrapyramidal, chutes)
9. prescription prolongée (i.e>1 mois) d'un neuroleptique chez un sujet avec syndrome parkinsonien (favorise l'aggravation des symptômes extrapyramidaux)
10. phénothiazines chez des sujets épileptiques (peut diminuer le seuil épileptogène)
11. anti-cholinergiques en traitement des symptômes extrapyramidaux induit par les antipsychotiques (risque de syndrome cholinergique)
12. inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie (hyponatrémie non-iatrogène <130mmol/l, persistante sur au moins 2 mois)
13. prescription prolongée (>1 semaine) d'anti histaminiques de première génération : diphényndramine, chlorphéniramine, cyclizine, prométhazine (effets sédatifs et anti-cholinergique)
C. Système gastro-intestinal
1. diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine en traitement de diarrhées d'étiologie inconnue (risque de retard de diagnostique, d'aggraver une diarrhée paradoxale, développer un mégacolon toxique dans le cas d'une pathologie inflammatoire, retarder la guérison d'une gastroentérite)
2. diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine en traitement de gastro-entérite d'origines infectieuses sévères (risque d'aggravation ou de propagation de l'infection)
3. prochlorpérazine ou métoclopramide en présence d'un syndrome parkinsonien (risque d'aggravation du parkinsonisme)
4. inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en traitement d'une pathologie ulcéreuse à la dose maximale pour une durée >8 semaines (arrêt précoce ou réduction progressive de la dose en traitement préventif ou de fond d'une maladie ulcéreuse ou d'un reflux gastro-oesophagien indiqué)
5. antispasmodique anticholinergique en cas de constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation)

D. Système respiratoire
1. théophylline en monothérapie dans la BPCO (alternatives plus sûres et plus efficaces disponibles ; risques d'effets indésirables majorés en raison d'un index thérapeutique étroit)
2. corticoïdes systémiques à la place d'une forme inhalée en traitement de fond d'une BPCO modérée-sévère (exposition non obligatoire aux effets systémiques des corticostéroïdes)
3. bromure d'ipatropium en présence d'un glaucome (peut exacerber le glaucome)
E. Appareil musculo-squelettique
1. anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en présence d'une maladie ulcéreuse ou d'un saignement gastro-intestinal, sans l'association d'un anti-H2, d'un IPP ou de misoprostol (risque de récurrence d'un ulcère)
2. AINS avec une hypertension artérielle modérée-sévère (modérée : 160/100mmHG-179/109mmHg ; sévère : >180/110mmHg) (risque d'exacerbation de l'hypertension)
3. AINS en présence d'une insuffisance cardiaque (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque)
4. prescription prolongée (>3 mois) d'un AINS en traitement antalgique de douleurs arthrosiques modérées (préférer un antalgique simple)
5. AVK et AINS en association (risque de saignement gastro-intestinal)
6. AINS en présence d'une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault estimée à 20-50ml/min) (risque d'aggravation de la fonction rénale)
7. corticoïdes au long cours (>3 mois) en monothérapie d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une arthrose (risque élevé d'effets systémiques des corticostéroïdes)
8. AINS au long cours ou colchicine pour traitement de fond d'une maladie goutteuse en l'absence de contre-indication à l'allopurinol (allopurinol molécule de premier choix de la prévention de la goutte)
F. Appareil urogénital
1. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un syndrome démentiel (risque de confusion, d'agitation)
2. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un glaucome chronique (risque de poussée aiguë du glaucome)
3. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation)
4. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une obstruction prostatique (risque de rétention urinaire)
5. α-bloquant chez les hommes incontinents i.e. au moins un épisode d'incontinence quotidien (risque d'augmenter la fréquence et/ou d'aggraver l'incontinence)
6. α-bloquant en présence d'une sonde urinaire au long cours, i.e. plus de 2 mois (pas d'indication)

G Système endocrinien
1.glibenclamide ou chlorpropamide en traitement d'un diabète de type 2 (risque d'hypoglycémie prolongée)
2.β-bloquant chez des sujets diabétiques présentant des hypoglycémies fréquentes (>1 épisode/mois) (risque de masquer les signes d'hypoglycémie)
3.supplémentation oestrogénique en présence d'un cancer du sein ou d'une maladie thrombo-embolique veineuse (augmente le risque de récurrence)
4.supplémentation oestrogénique sans progestatif chez des femmes non hystérectomisées (risque de cancer de l'endomètre)
H. Médicaments associés à un risque accru de chute (≥1 chute dans les 3 derniers mois)
1.benzodiazépines (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et favorise les troubles de l'équilibre)
2.neuroleptiques (apraxie à la marche et syndrome parkinsonien)
3.antihistaminique de première génération (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles)
4.vasodilatateurs connus pour provoquer des hypotensions chez des sujets avec une hypotension orthostatique c.à.d perte>20mmHg de la pression artérielle systolique dans les 3 minutes suivant le passage de la position couchée à la station debout (risque de syncope, chutes)
5.opiacés au long cours chez des sujets faisant des chutes répétées (risque de somnolence, d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses)
I. Traitements antalgiques
1.opiacés au long cours c.à.d morphine ou fentanyl en première intention dans les douleurs légères à modérées (échelle OMS non respectée)
2.opiacés pour une durée >2 semaines en cas de constipation chronique sans association avec un traitement laxatif (risque de constipation sévère)
3.opiacés au long cours chez des patients déments en dehors d'une indication palliative ou la prise en charge de douleurs modérées à sévères (risque d'aggravation de la détérioration cognitive)
J. Prescription conjointe de deux médicaments d'une même classe thérapeutique
Toute prescription en double doit être évitée c.à.d 2 opiacés, AINS, ISRS, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (la dose maximale de la monothérapie doit être évaluée avant de considérer une association). Ceci exclut les prescriptions de 2 molécules d'une même classe pouvant avoir un intérêt thérapeutique c.à.d 2 β2 mimétiques inhalés (longue et courte durée d'action) dans l'asthme ou la BPCO, 2 opiacés (longue et courte durée d'action) afin d'optimiser le contrôle antalgique

Tableau 2 : START (Screening Tool to Alert doctors to Right i.e Appropriate, Indicated Treatments)
A. Système cardio-vasculaire
1. anti-vitamine K (AVK) dans la fibrillation auriculaire permanente
2. aspirine en présence d'une fibrillation auriculaire persistante et de contre-indication aux AVK
3. aspirine ou clopidogrel en cas d'athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébrovasculaire ou des artères des membres inférieurs chez un sujet en rythme sinusal
4. traitement antihypertenseur en présence d'une élévation permanente de la pression artérielle systolique >160mmHg
5. statine en présence d'une coronaropathie, d'une atteinte cérébro-vasculaire et/ou d'une artériopathie périphérique documentée chez un sujet indépendant pour la réalisation des activités de base de la vie quotidienne et une espérance de vie >5 ans
6. inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en présence d'une insuffisance cardiaque
7. IEC en post-infarctus du myocarde
B. Appareil respiratoire
1. β_2 mimétiques ou agents anti-cholinergiques inhalés dans l'asthme ou les BPCO légères à modérées
2. corticostéroïde inhalé dans l'asthme ou la BPCO modérée à sévère, quand le VEMS < 50% du prédit
3. oxygénothérapie de longue durée en présence d'une insuffisance respiratoire chronique documentée de type 1 (pO ₂ < 60mmHg, pCO ₂ < 45mmHg) ou de type 2 (pO ₂ < 60mmHg, pCO ₂ > 45mmHg)
C. Système nerveux central
1. L-DOPA dans la maladie de Parkinson avec retentissement fonctionnel et dépendance
2. traitement antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV) modéré à sévère évoluant depuis au moins 3 mois
D. Appareil gastro-intestinal
1. inhibiteur de la pompe à protons en présence d'un reflux gastro-œsophagien sévère ou une sténose peptique nécessitant une dilatation
2. supplémentation en fibres en présence d'une diverticulose colique avec constipation
E. Appareil musculo-squelettique
1. traitement antirhumatismaux biologiques (DMARD) en présence d'une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère évoluant depuis plus de 12 semaines
2. biphosphonates chez un sujet sous corticothérapie orale au long cours
3. biphosphonates ou ranélate de strontium et supplémentation en vitamine D et calcium en présence d'une ostéoporose connue (signes radiologiques d'ostéoporose, antécédent de fracture de fragilité ou apparition d'une hypercyphose dorsale)

F. Système endocrinien

1. metformine en présence d'un diabète de type 2 avec ou sans syndrome métabolique (en l'absence d'insuffisance rénale : clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault <50ml/min)
2. IEC ou sartans en présence d'une néphropathie diabétique c.à.d protéinurie manifeste ou micro-albuminurie (>30mg/24h) +/- insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault <50ml/min)
3. antiagrégant plaquettaire en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme)
4. statine en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur

Annexe 4 : échelle du risque anticholinergique ARS (Anticholinergic Risk Scale)

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclofène	Entacapone
Benztropine	Cétirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimétidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphénhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortrptyline	Ranitidine
Hyocyamine	Olanzapine	Rispéridone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Tripolodine	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

Annexe 5 : échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques ACB (Anticholinergic cognitive burden)

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyprohéptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépididine	Chlorphéniramine
Chlorhalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimétidine	Molindone	Clémastine
Clorazépatate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutinine
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prédnisone/prédnisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Rispéridone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamtérène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyle
		Trimipramine

Annexe 6 : échelle des médicaments anticholinergiques ADS (Anticholinergic Drug Scale)

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré

Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Pipéracilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prédnisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxyde	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprédnisolone	Triatèrene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Dexaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	

Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée

Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyprohéptadine	Méthotriméprazine	

Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé

Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutinine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphénhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyle
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

Annexe 7 : Critères de Laroche

	<i>Critères</i>	<i>Principales spécialités</i>	<i>Raisons</i>	<i>Alternatives thérapeutiques</i>
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid®, Indocid®, Dolcidium®Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2e intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine®	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil®, Défanyl®, Laroxyl®, Elavil®, Ludiomil®, Prothiaden®, Quitaxon®, Surmontil®, Tofranil®	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. Prescription de 2e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil®, Moditen®, Modécate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilifan Retard®	Effets anticholinergiques. Prescription de 2e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène®	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	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

7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine- bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan®, Primalan®, Quitadrill®, Théralène®, Sirop Teyssède®, Allergefon®, Atarax®, Dimégan®, Polaramine®, Célestamine®, Périactine®, Aphilan®	Effets anticholinergiques, sommolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan®, Driptane®, Détrusitol®, Vésicare®	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxyde, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil®, Valium®, Novizam®Gé, Librax®, Lysanxia®, Urbanyl®, Nordaz®, Victan®, Mogadon®, Rohypnol®, Tranxene®, Noctran®, Nuctalon®	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
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthylidopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet®, Catapressan®, Physiotens®, Hyperium®, Estulic®	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et résérpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	Adalate®, Loxen® 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et résérpine
13	Résérpine	Tensionorme®	Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif	Tous autres anti- antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale

<i>Antiarythmiques</i>				
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	Digoxine ≤ 0,125 mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Isorythm®, Rythmodan®	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid®	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	Tagamet®, Stomédine®	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap. . .	Contalax®, Dulcolax®, Prépacol®, Jamylène®, Fructines®	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
<i>Hypoglycémiantes</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiantes à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral®, Ozidia LP®	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiantes à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline

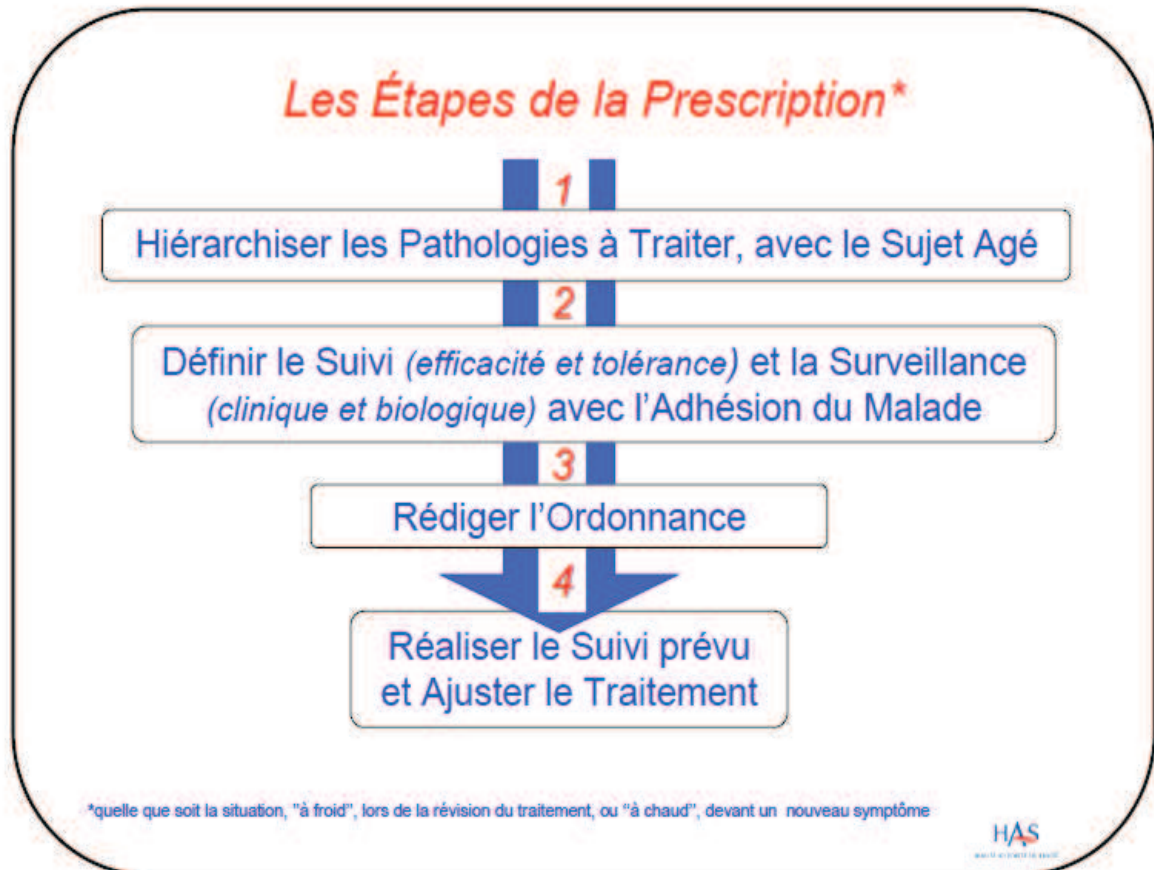
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax®, Baclofène®, Liorésal®, Myolastan®, Panos®, Mégavix®	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
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®, Médiatensyl®, Minipress®, Alpress®	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 (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et rispéridone, 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 discutable				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine– dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine®, Capergyl®, Vasobral®, Iskédyl®, Ginkogink®, Tanakan®, Tramisal®, Sermion®, Praxilène®, Naftilux®, Gévatan®, Diactane®, Torental®, Hatial®, Pentoflux® Ge, Trivastal®, Carlytène®, Cervoxan®, Iskédyl®, Rhéobral®, Rutovincine®, Vincarutine®, Vinca® Axonyl®, Gabacet®, Nootropyl®	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 discutable				
<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>				
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, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j zopiclone > 3,75 mg/j	Témesta® > 3 mg/j, Equitam® > 3 mg/j, Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Vétran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 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

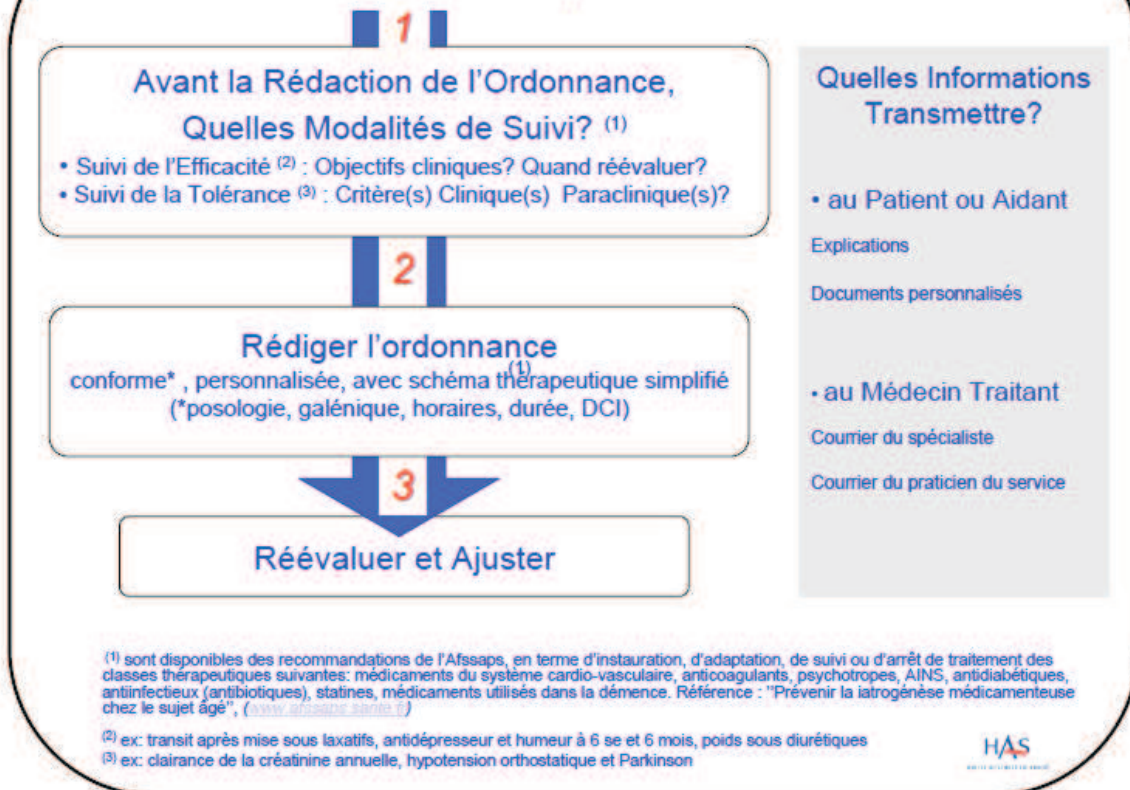
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	Kaologeais®	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxyde, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>				
30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diménhydrinate, diphénhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomérazine, phéniramine, diphénhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine. . .	Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixene®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Fluisédal®, 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)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®	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

<i>Associations médicamenteuses</i>				
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		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs 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

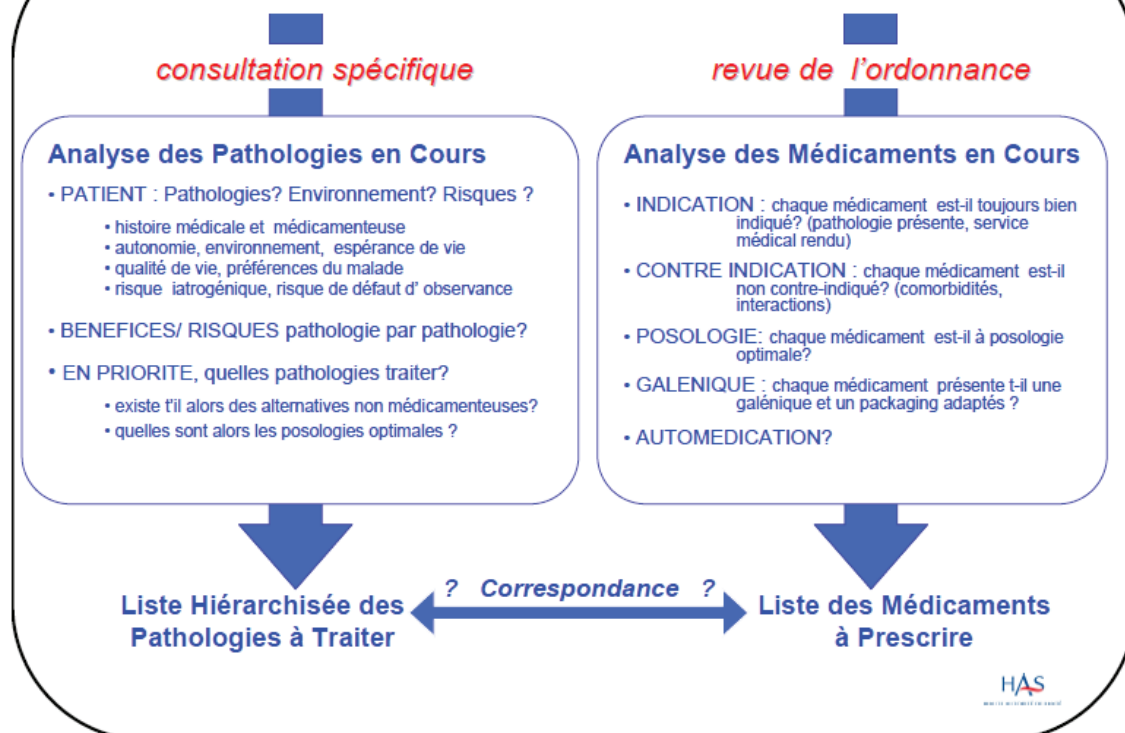
Annexe 8 : modalités de prescription chez la personne âgée (HAS)



Le Suivi de la Prescription



Les 2 modes de Révision du Traitement



Le Réflexe Iatrogénique

Devant tout nouveau symptôme, avoir le réflexe iatrogénique, c'est se poser la question :
« Un Accident iatrogénique est-il possible ? »

Chronologie de survenue compatible ? Signe clinique évocateur? (chute, anorexie, confusion) Événement intercurrent favorisant? (fièvre, déshydratation)

non

Diagnostic Précis
Établi ?

- Indication à traiter ?
- Alternative non médicamenteuse?

oui

Accident iatrogénique Isolé
ou
Favorisé par une Pathologie Aiguë? ⁽¹⁾

- Arrêt, avec substitution ou non ?
- Ajustement ?
- Déclaration à la Pharmacovigilance ⁽²⁾ ?

Définir le Suivi et Rédiger l' Ordonnance

⁽¹⁾ Ex : diurétiques au long cours bien supportés, mais, si fièvre et déshydratation, survenue d'une insuffisance rénale aiguë
⁽²⁾ si accidents graves ou inattendus

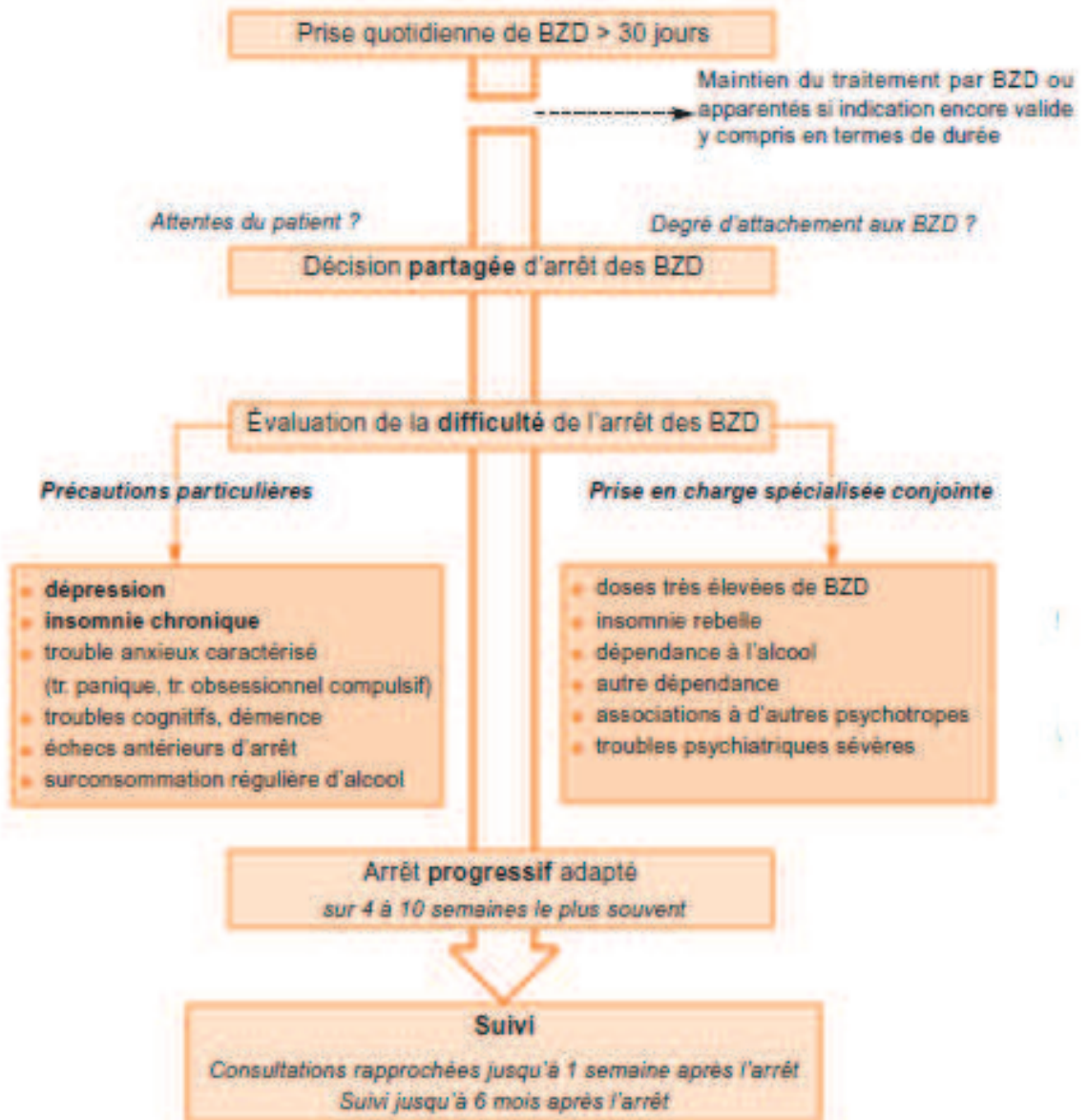
Annexe 9 : fiche de recueil SFPC

📅 Date / /		📁 N° Fiche	📁 N° Centre
Identité patient		Service d'hospitalisation	
Nom : Prénom :		<input type="checkbox"/> Psychiatrie <input type="checkbox"/> Séjour Court (MCO) <input type="checkbox"/> Séjour Long <input type="checkbox"/> Soins de Suite et Réadaptation	
Age : ans / Poids : Kg		DCI Médicament :	
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		3-Famille médicament (ATC)	
1-Problème (1 choix)		<input type="checkbox"/> A Voie digestives /Métabolisme <input type="checkbox"/> B Sang /Organes hématopoiétiques <input type="checkbox"/> C Système cardiovasculaire <input type="checkbox"/> D Médicaments dermatologiques <input type="checkbox"/> G Système génito-urinaire/Hormones Sex. <input type="checkbox"/> H Hormones systémiques <input type="checkbox"/> J Anti-infectieux systémiques <input type="checkbox"/> L Antinéoplasiques/Immuno modulateurs <input type="checkbox"/> M Muscle et squelette <input type="checkbox"/> N Système nerveux <input type="checkbox"/> P Antiparasitaires, insecticides <input type="checkbox"/> R Système respiratoire <input type="checkbox"/> S Organes sensoriels <input type="checkbox"/> V Divers	
1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication		4-Devenir de l'intervention	
2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée		<input type="checkbox"/> Acceptée	
3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage		<input type="checkbox"/> Non acceptée	
4 <input type="checkbox"/> Surdosage		<input type="checkbox"/> Non renseigné	
5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué			
6 <input type="checkbox"/> Interaction			
<input type="radio"/> A prendre en compte			
<input type="radio"/> Précaution d'emploi			
<input type="radio"/> Association déconseillée			
<input type="radio"/> Association contre-indiquée			
<input type="radio"/> Publiée (= hors GTIAM de l'Atssaps)			
7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable			
8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée			
9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu			
10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre			
2-Intervention (1 choix)			
1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle)			
2 <input type="checkbox"/> Arrêt			
3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange			
4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration			
5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique			
6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration			
7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique			
Détails ⇒ S'il y a lieu, préciser : dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; décrire précisément l'intervention pharmaceutique.			
Contextes			
Problème			
Intervention			

Annexe 10 : recommandations de la HAS pour l'arrêt des benzodiazépines

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans

Démarche du médecin traitant en ambulatoire



Un ensemble d'outils d'amélioration et d'évaluation des pratiques sur la prescription chez le patient âgé est à disposition sur le site de la HAS www.has-sante.fr dans le cadre du programme « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » (PMSA).

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



COFFINET Vincent

Polymédication et iatrogénie : analyse d'ordonnances au sein d'une population âgée institutionnalisée

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 126 p.

RESUME

La iatrogénie médicamenteuse représente un réel problème de santé publique devant la fréquence, la gravité et le coût qu'elle engendre. Les effets délétères de cette iatrogénie sont d'autant plus marqués chez les personnes âgées exposées à la polymédication. Des critères de prescription dite inappropriée ont vu le jour ces dernières décennies et notamment la liste des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées de 75 ans et plus de Laroche et *al.* Notre objectif principal était d'évaluer la prévalence des MPI au sein d'une population âgée institutionnalisée ainsi que le respect des bonnes pratiques de prescription au sein d'un EHPAD. Nous avons également proposé diverses interventions pharmaceutiques face aux problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse.

Nous avons réalisé une étude observationnelle à posteriori des prescriptions de l'EHPAD St Joseph de Sotteville-lès-Rouen un jour donné, le 29/09/2013. Nous avons inclus les prescriptions de tous les patients, la moyenne d'âge étant de 87,4 ans. Nous nous sommes servis de la liste de Laroche et *al.* pour répertorier les MPI.

Cent cinquante-cinq patients ont vu leurs prescriptions analysées. En moyenne une ordonnance comportait 7 lignes de prescription traitent 4 pathologies ; et 3 « problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse étaient identifiés. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment prescrites étaient celles du « système nerveux » (34%) et celles de « la voie digestive et métabolique » (22%). La prévalence des MPI était de 35%, les MPI les plus fréquents étaient les benzodiazépines suivis des médicaments à propriétés anticholinergiques.

Dans la littérature, les MPI concernent 40% des patients âgés de 65 ans et plus vivant à domicile et 66% des patients âgés de 70 ans et plus hospitalisés dans un service de gériatrie. Notre taux diffère de ces moyennes du fait des critères d'inclusion : nous avons étudié, à posteriori, les ordonnances d'une population institutionnalisée en EHPAD.

La diffusion de la notion de médicaments « inappropriés » auprès des médecins intervenants en EHPAD, ainsi que la mise en place d'un poste de pharmacien référent pourrait permettre de lutter contre la iatrogénie chez le sujet âgé institutionnalisé.

MOTS CLES : Polymédication – iatrogénie – personne âgée – médicaments potentiellement inappropriés –

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Professeur

Membres : Mr DOUCET Jean, Médecin

Mme DUBUS Isabelle, Professeur

Mme SAUMON Alicia, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 28 Mai 2015