



HAL
open science

**Prévalence et facteurs associés à la prescription
sous-optimale des anti-thrombotiques selon les critères
STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale.
Étude observationnelle multicentrique en pharmacie
d'officine**

Ségolène Dubois-Puechlong

► **To cite this version:**

Ségolène Dubois-Puechlong. Prévalence et facteurs associés à la prescription sous-optimale des anti-thrombotiques selon les critères STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale. Étude observationnelle multicentrique en pharmacie d'officine. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01758353

HAL Id: dumas-01758353

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758353>

Submitted on 4 Apr 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 291

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Quels sont la prévalence et les facteurs associés de la prescription
sous-optimale des anti-thrombotiques selon les critères
STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale ?
Étude observationnelle multicentrique en pharmacie d'officine

Présentée et soutenue publiquement
le 7 décembre 2016

Par

Ségoène DUBOIS-PUECHLONG
Née le 17 juillet 1986 à Figeac (46)

Dirigée par Mme Le Docteur Dominique Bonnet-Zamponi, PH

Jury :

Mme Le Professeur Florence Tubach, PU-PH Président
M. Le Professeur Philippe van Es, PU
Mme Le Professeur Sylvie Legrain, PU-PH
M. Le Docteur Patrick Hindlet, MCU-PH
M. Le Docteur Jérôme Lurcel, MG



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

En mémoire de mes si chers grand-parents :

à Grand-Mère Onorina

restée en pleine forme jusqu'à peu avant son départ au Ciel

à Grand-Mère Simone

qui coupait sa cordarone en quatre pour faire durer ses plaquettes

à Grand-Père Robert

qui prenait moitié-dose de l'alfuzosine prescrite par peur des interactions avec ses autres médicaments

à Grand-Père Guy et à Jacques

partis trop vite.

Chacun à leur façon m'ont portée et apporté jusqu'à leurs derniers instants,
et ont inspiré ce travail.

Qu'ils reposent en paix !

I.C.+

Serment d'Hippocrate

ΟΡΚΟΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήϊς κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποροῦντι, τάναντία τουτέων.

Je jure par Apollon médecin, par Asclépios, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin, de remplir, selon ma capacité et mon jugement, ce serment et ce contrat; de considérer d'abord mon maître en cet art à l'égal de mes propres parents ; de mettre à sa disposition des subsides et, s'il est dans le besoin, de lui transmettre une part de mes biens ; de considérer sa descendance à l'égal de mes frères, et de leur enseigner cet art, s'ils désirent l'apprendre, sans salaire ni contrat; de transmettre, des préceptes, les leçons orales et le reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître, et aux disciples liés par un contrat et un serment, suivant la loi médicale, mais à nul autre.

J'utiliserai le régime pour l'utilité des malades, suivant mon pouvoir et mon jugement; mais si c'est pour leur perte ou pour une injustice à leur égard, je jure d'y faire obstacle. Je ne remettrai à personne une drogue mortelle si on me la demande, ni ne prendrai l'initiative d'une telle suggestion. De même, je ne remettrai pas non plus à une femme un pessaire abortif. C'est dans la pureté et la piété que je passerai ma vie et exercerai mon art. Je n'inciserai pas non plus les malades atteints de lithiase, mais je laisserai cela aux hommes spécialistes de cette intervention. Dans toutes les maisons où je dois entrer, je pénétrerai pour l'utilité des malades, me tenant à l'écart de toute injustice volontaire, de tout acte corrompé en général, et en particulier des relations amoureuses avec les femmes ou les hommes, libres ou esclaves. Tout ce que je verrai ou entendrai au cours du traitement, ou même en dehors du traitement, concernant la vie des gens, si cela ne doit jamais être répété au-dehors, je le tairai, considérant que de telles choses sont secrètes.

Eh bien donc, si j'exécute ce serment et ne l'enfreins pas, qu'il me soit donné de jouir de ma vie et de mon art, honoré de tous les hommes pour l'éternité. En revanche, si je le viole et que je me parjure, que ce soit le contraire.

Traduction : J. Jouanna, Hippocrate, Paris, Librairie Arthème Fayard, 1992, annexe I.

Remerciements

A Pierre-Hugues, mon époux si aimant et si aimé, de la préparation du concours de l'internat à la soutenance de thèse, héros de patience et de soutien à toute épreuve.

A ma si précieuse famille – en particulier à mes parents et à mes beaux-parents, toujours présents et soutenant chacun à leur manière.

Au Dr Dominique Bonnet-Zamponi, une directrice de thèse idéale. Immenses remerciements pour la disponibilité, la motivation, le partage d'expérience, la simplicité et le constant entrain de nos échanges.

Au Pr Philippe Van Es, qui a accompagné avec passion et bienveillance tout mon parcours d'interne, de ses balbutiements jusqu'à son terme, en me faisant l'honneur de faire partie de mon jury – plus qu'un tuteur facultaire, un mentor et un ami.

Au Dr Jérôme Lurcel, qui sans condition m'a pris sous son aile et fait rencontrer les bonnes personnes au début de mon travail, et qui a accepté de faire partie de mon jury à son achèvement. Grande reconnaissance !

Au Pr Florence Tubach, chef de service de l'Unité de Recherche en Epidémiologie Clinique de La Pitié-Salpêtrière, qui a défini le sujet de mon travail, et me fait le grand honneur de présider mon jury.

Au Pr Sylvie Legrain, PU-PH de Gériatrie de Bichat, qui me fait elle aussi l'honneur de me juger.



**FACULTÉ
DE PHARMACIE**

Au Pr Christine Fernandez, PUPH, Chef de service de la Pharmacie de l'hôpital St Antoine, qui a bien voulu intégrer notre projet à la cohorte PREMAGE.

A toute l'équipe PREMAGE de la Pharmacie de St Antoine, en particulier :

Au Dr Patrick Hindlet, MCU, qui a accepté de venir enrichir mon jury de thèse, le rendant ainsi transdisciplinaire

Au Dr Frédéric Mille, PH, pour sa grande rigueur, sa très efficace expertise en bio-informatique, véritable guide dans le dédale de la base de données PREMAGE

Aux étudiants pharmaciens investigateurs.

A Yann de Rycke, statisticien de l'Unité de Recherche Clinique de La Pitié-Salpêtrière, qui, en plus d'avoir effectué les analyses, a répondu à mes questions de néophyte et à mes demandes de dernière minute avec beaucoup de patience. Merci pour ces passionnantes semaines dans les coulisses des études cliniques.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 3 |
| REMERCIEMENTS | 4 |
| SOMMAIRE | 5 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 7 |
| <u>INTRODUCTION.....</u> | 8 |
| <u>MATERIEL ET METHODES.....</u> | 19 |
| DESIGN | 19 |
| POPULATION | 19 |
| LIEU DE L'ÉTUDE | 19 |
| RECUEIL DES DONNEES | 20 |
| ANALYSE DES DONNEES | 21 |
| OBJECTIFS , CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL, CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE | 24 |
| METHODOLOGIE STATISTIQUE | 25 |
| ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX | 26 |
| <u>RESULTATS.....</u> | 27 |
| POPULATION | 27 |
| RESULTATS DESCRIPTIFS : TYPES, FREQUENCES DES PMSO-AT SELON STOPP/START V2..... | 30 |
| RESULTATS ANALYTIQUES : FACTEURS ASSOCIES | 34 |
| <u>DISCUSSION</u> | 39 |
| REPRESENTATIVITE DE NOTRE ECHANTILLON | 39 |
| COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE | 44 |
| FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE | 50 |
| PERSPECTIVES..... | 52 |
| <u>CONCLUSION.....</u> | 55 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 56 |
| <u>ANNEXES.....</u> | 61 |
| ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE PREMAGE 4..... | 61 |
| ANNEXE 2: CRITÈRES STOPP&START v2 (2014) | 63 |
| ANNEXE 3 : CRITERES DE BEERS (2012) | 76 |
| ANNEXE 4 : LISTE DE LAROCHE (2007) | 89 |
| ANNEXE 5 : LISTE DES MEDICAMENTS A RISQUE DE CHUTES CHEZ LE SUJET AGE – FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY MALABRY – PARIS XI – DR P. HINDLET (MCU-PH) | 93 |
| ANNEXE 6 : GRILLE MAI (MEDICATION APPROPRIATENESS INDEX) | 97 |
| ANNEXE 7: ASSESSING CARE OF VULNERABLE ELDERLY (ACOVE) QUALITY INDICATORS | 98 |
| ANNEXE 8 : PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE DU SUJET ÂGE (PMSA) : QUELQUES OUTILS PRATIQUES – INDICATEURS DE PRATIQUE CLINIQUE (IPC) DE LA HAS..... | 101 |
| ANNEXE 9 : SCORE D'OBSERVANCE (GIRERD)..... | 105 |

RESUME106

ABSTRACT107

* * *

TABLEAUX107

TABLEAU 1 : Population - Caractéristiques des patients.....27

TABLEAUX 2 : Population - Caractéristiques des ordonnances.....

 TABLEAU 2.1 : Contenu, rédaction.....29

 TABLEAU 2.2 : Répartition géographique de l'échantillon.....29

TABLEAU 3 : Population - Répartition des investigateurs.....30

TABLEAUX 4 : Résultats - Types de PMSO selon STOPP-AT.....

 TABLEAU 4.1 : Types de PMSO selon STOPP-AT en population globale.....31

 TABLEAU 4.2 : Types de PMSO selon STOPP-AT chez les patients sous AT.....32

TABLEAU 5 : Résultats - Types de PMSO selon START-AT.....33

TABLEAUX 6 : Résultats - Fréquence des PMSO.....

 TABLEAU 6.1 : Fréquence des PMSO selon STOPP/START-AT.....33

 TABLEAU 6.2 : Fréquence des PMSO selon les autres outils.....34

 TABLEAU 6.3 : Fréquence des PMSO selon la provenance de l'ordonnance.....34

TABLEAUX 7 : Résultats - Facteurs associés aux PMSO selon STOPP-AT.....

 TABLEAU 7.1: Facteurs associés aux critères STOPP-AT - analyse univariée35

 TABLEAU 7.2 : Facteurs associés aux critères STOPP-AT - analyse multivariée37

TABLEAU 8 : Résultats - Facteurs associés aux critères START-AT - analyse univariée..... 37

TABLEAU 9 : PMSO selon STOPP/START (v1/v2) en soins primaires dans la littérature.....47

Liste des Abréviations

AAP anti-aggrégants plaquettaires
ACFA arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
ACFA-nv arythmie par fibrillation atriale non valvulaire
ACOVE Assessing Care Of Vulnerable Older
ACO anti-coagulants oraux
AFSSAPS agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AOD anti-coagulants oraux directs
AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANSM agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (NB : ex-AFSSAPS)
AOMI artérite oblitérante des membres inférieurs
AT anti-thrombotique(s)
AVC accident vasculaire cérébral
AVK anti-vitamine K
CHU centre hospitalier universitaire
CNHIM centre national hospitalier d'information sur le médicament
DCI dénomination commune internationale
DREES direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EI effet ou événement indésirable
EP embolie pulmonaire
IDM infarctus du myocarde
INPES institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IPC indice de pratique clinique
IPP inhibiteurs de la pompe à protons
IRDES institut de recherche et développement en économie de santé
HAS haute autorité de santé
HBPM héparine de bas poids moléculaire
HNF héparine non fractionnée
MAI Medication Appropriateness Index
MTEV maladie thrombo-embolique veineuse
NA non applicable (données manquantes)
NACO nouveaux anti-coagulants oraux
NSP ne sait pas
PMI prescription médicamenteuse inappropriée
PMSA prescription médicamenteuse du sujet âgé
PMSO prescription médicamenteuse sous-optimale
START Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment
STOPP Screening Tool of Older Person's Prescription
TVP thrombose veineuse profonde
UCD7 unités communes de dénomination à 7 chiffres

Introduction

Le médecin généraliste est un acteur essentiel dans la prise en charge du patient âgé. En effet, il en incarne le plus souvent le repère médical principal, le coordonnateur des avis spécialisés, celui auprès de qui l'on vient livrer tout ce qui a été fait par ailleurs ; ce qui fait de lui, dans la majorité des cas, le prescripteur principal du patient gériatrique (1).

La question de la qualité de prescription chez la personne âgée, dans tout ce que celle-ci revêt de particulier en termes physiologiques, médicaux, humains, est un enjeu quotidien pour le médecin généraliste.

Il est de fait très directement impliqué dans la prévention de la iatrogénie, notamment médicamenteuse, qui sous diverses formes et pour diverses raisons atteint cette catégorie de patients. En effet, considérant bien souvent polypathologie, polymédication, et modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques de la personne âgée, l'équilibre entre bénéfice et risque est souvent précaire : la prescription médicamenteuse inappropriée (PMI) est fréquente chez les personnes âgées.

Cependant, rares sont les données concernant cette dernière en milieu ambulatoire. La plupart des séries de la littérature portent sur des populations hospitalisées ou institutionnalisées, à partir desquelles on décrit et critique ce qui a été réalisé en ville. Alors même que les médecins traitants sont parmi les premiers concernés par cette problématique, il n'existe que peu d'études partant directement du milieu ambulatoire pour décrire les PMI et les analyser. Il s'agit pourtant d'un préalable à toute démarche d'amélioration de la qualité de prescription.

L'idée de cette thèse est de tenter d'explorer les PMI en médecine de ville concernant une classe thérapeutique particulièrement inductrice de iatrogénie, les anti-thrombotiques.

Dans un premier temps, nous dresserons l'état des lieux de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, et en ferons ressortir l'importante participation des anti-thrombotiques ; puis nous définirons les PMI et plus généralement la prescription sous-optimale sous ses divers

aspects ; nous évoquerons les outils disponibles pour l'analyse de la prescription gériatrique et justifierons notre choix de l'usage de l'outil STOPP/START pour notre étude.

La iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : plus fréquente, plus grave, évitable.

Les accidents iatrogènes médicamenteux sont plus fréquents et plus graves chez les sujets âgés que dans une population d'adultes jeunes (2) (3). On estime ainsi qu'ils seraient responsables de 20% des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans (4). Ceci s'explique essentiellement par la polypathologie et son corrolaire, la polymédication (5), qui caractérisent cette population. Cependant l'évitabilité de ces accidents est importante, notamment pour ceux menant au décès ou à une hospitalisation : 30 à 40% des accidents iatrogènes graves seraient évitables (6) (7) – ce qui laisse supposer une importante marge d'amélioration.

Certaines classes médicamenteuses sont particulièrement concernées par cette problématique. Sont ainsi particulièrement pourvoyeurs d'événements indésirables les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anti-thrombotiques (cf infra), les psychotropes (anti-dépresseurs notamment tricycliques), les cardiotropes (diurétiques, bloqueurs du système rénine-angiotensine, bêta-bloquants, digoxine), les médicaments hypoglycémiant (insuline et hypoglycémiant oraux), et les morphiniques (8).

Anti-thrombotiques et iatrogénie chez le sujet âgé

Les anti-thrombotiques (AT) regroupent l'ensemble des spécialités visant à réduire l'hémostase. Ils regroupent :

- les anti-aggrégants plaquettaires (AAP), dont l'aspirine ;
- les anti-coagulants qui eux-mêmes comportent
 - les héparines et héparinoïdes injectables ;
 - les anti-coagulants oraux (ACO) : les anti-vitamines K (AVK) ; les nouveaux anti-coagulants oraux (NACO) autrement appelés anti-coagulants oraux directs (AOD) ;
- enfin les thrombolytiques ou fibrinolytiques, médicaments de l'urgence thrombotique à usage exclusivement hospitalier, qui ne seront pas abordés dans cette étude.

Les AT représentent la classe thérapeutique la plus en cause dans les accidents iatrogènes graves au sein de la population adulte en général, et chez les sujets âgés en particulier. Ils seraient en cause dans plus de 60% des accidents iatrogènes mortels en population générale (9). Environ un tiers des hospitalisations pour iatrogénie des personnes de plus de 65 ans seraient liées aux anticoagulants oraux et plus de 13% aux anti-agrégants plaquettaires (3).

Cela n'est pas étonnant, car il s'agit des médicaments parmi les plus prescrits chez les patients âgés, l'incidence des indications des AAP et des anti-coagulants (maladies cardio-vasculaires, thrombo-emboliques veineuses et troubles du rythme cardiaque) augmentant avec l'âge.

De plus, on observe une tendance générale croissante à l'utilisation de ces traitements :

- pour les AAP : en raison de la multiplication de leurs indications, liée notamment à l'émergence de nouvelles techniques (stents vasculaires, par exemple) et de nouvelles modalités de prévention du risque thrombo-embolique primaire ou secondaire ;
- pour les anti-coagulants : en raison de l'apparition en 2009 d'une nouvelle classe thérapeutique, les anticoagulants oraux directs (AOD). Ces derniers sont une alternative aux AVK dans certaines indications, et notamment dans l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale non valvulaire (ACFA-nv). Ils permettent de traiter certains patients chez qui les AVK ne pouvaient être introduits ou poursuivis en raison de difficultés de gestion du traitement ou d'effets secondaires propres aux AVK (ie hors effets secondaires liés à leur propriété anticoagulante) (10).

Si cette tendance croissante à l'utilisation des AT est observée dans l'ensemble de la population, il est probable qu'il en soit aussi de même dans le sous-groupe des patients de 75 ans et plus. On sait en effet qu'ils représentent une proportion importante des patients sous anticoagulants oraux (respectivement 51,4% (n=136 415) et 58,6% (n=594 145) des patients traités par AOD et AVK durant le 3ème trimestre 2013 (11)), qu'ils bénéficient des avancées techniques nécessitant l'instauration des AT, et que les nouvelles modalités de préventions primaire et secondaire du risque thrombo-embolique peuvent leur être appliquées, même en l'absence de recommandations spécifiques dans cette tranche d'âge .

Le nombre de personnes âgées exposées aux AT augmentant régulièrement, il est à redouter que le nombre déjà très élevé d'accidents hémorragiques graves soit en hausse lui aussi.

Néanmoins, il est démontré que les accidents iatrogènes sont beaucoup plus évitables lorsqu'ils sont graves dans cette tranche d'âge (12). Cet élément est particulièrement vrai concernant les accidents liés aux AT : les ACO et AAP sont retrouvés comme les classes thérapeutiques les plus impliquées dans les accidents menant à une hospitalisation et jugés évitables (13).

Il existe donc un véritable enjeu de prévention concernant les anti-thrombotiques.

Paradoxalement, depuis les années 1990, de nombreuses études ont démontré que les pathologies cardio-vasculaires sont fréquemment l'objet de sous-traitement chez le sujet âgé, et que cela leur est préjudiciable (14) - sont notamment concernées l'ACFA et l'insuffisance coronaire.

Principal mécanisme en cause dans la iatrogénie grave et évitable : l'erreur médicamenteuse. De l'erreur médicamenteuse à la prescription sous-optimale.

Tout au long du circuit du médicament, les erreurs médicamenteuses sont à l'origine de ces accidents iatrogènes graves et évitables.

En 2006, dans le cadre d'une réflexion globale de l'AFSSAPS sur l'erreur médicamenteuse, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit [celle-ci] comme un "écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament (...)" (15) à commencer par l'acte de le prescrire.

La prescription médicamenteuse inappropriée (PMI), et plus largement la prescription médicamenteuse sous-optimale est donc, selon cette définition, une erreur médicamenteuse.

La prescription médicamenteuse sous-optimale : définition, types.

La PMI a été pour la première fois conceptualisée par Beers en 1991 : il est le premier à avoir évoqué l'idée d'un usage non optimal du médicament chez la personne âgée, et à avoir dressé une liste de thérapeutiques potentiellement à risque pour cette catégorie de patients.

Ce terme de PMI est néanmoins ambigu car s'il évoque la prescription, il semble omettre la non-prescription de médicaments indiqués (*underuse*, cf infra), qui dans un certain nombre de situations est tout aussi délétère (6) (4).

Ainsi, à l'instar de l'équipe de Zhan en 2001 et 2005 (16) (17), on lui préférera dans cette étude le terme moins consensuel mais plus précis de "prescription médicamenteuse sous-optimale" (PMSO).

Une prescription dite sous-optimale est une prescription qui comporte des omissions de thérapeutiques indiquées, et/ou des erreurs de dose ou de posologie, ou encore des médicaments dont l'indication n'est pas prouvée, ou pour lesquels une alternative préférable en terme de bénéfice/risque est souhaitable.

L'on distingue trois catégories de **prescription médicamenteuse sous-optimale** :

- le « sous-traitement » (*underuse*) : médicament indiqué omis ou prescrit à une dose trop faible ;
- l'excès de traitement (*overuse*) : médicament prescrit sans indication, ou sans avoir fait la preuve de son efficacité (service médical rendu insuffisant) ou prescrit pour une indication validée mais à une posologie trop élevée ;
- le traitement inadapté : médicament prescrit malgré une balance bénéfice-risque défavorable (*misuse*).

Compte-tenu des spécificités de la prescription chez la personne âgée, des outils spécifiques ont été développés pour analyser les prescriptions médicamenteuses et détecter ces prescriptions sous-optimales dans la population gériatrique.

Les outils d'analyse de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé – choix de l'outil STOPP/START

Il existe deux grandes logiques d'analyse des prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée: celle se basant sur des critères dits explicites, et celle reposant sur des critères implicites.

L'idée principale est commune: mettre à disposition un outil pour une revue systématique standardisée de l'ordonnance d'un patient âgé, et ainsi servir tout autant d' "indicateur épidémiologique de la qualité de prescription médicamenteuse en gériatrie" que de "guide de prescription pour alerter le médecin et l'aider à choisir une alternative médicamenteuse" (18), sans pour autant se dresser en référence médicale opposable.

L'analyse implicite consiste à relire chaque prescription médicamenteuse à l'aide d'un raisonnement standardisé. Elle établit en quelque sorte la standardisation d'un raisonnement clinique demeurant par ailleurs individuel et non porté sur un médicament ou une classe thérapeutique en particulier.

Plusieurs outils de ce type ont été validés.

Le premier est le **MAI (Medication Appropriateness Index – cf Annexe 6 (19))** et reste en la matière un outil de référence. Cependant, c'est avant tout un outil validé pour la recherche clinique. Il n'est guère utilisable en pratique clinique quotidienne, car son usage est long et laborieux et nécessite une réflexion pharmaceutique et gériatrique avancée.

On citera également **l'Assessment of Underutilization**. Comme son nom l'indique, c'est un outil dédié au repérage de l'underuse, ne prenant pas en compte les autres types de prescriptions sous-optimales.

L'outil américain **ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Older – cf Annexe 7 (20))**, quant à lui, est un outil plus global d'évaluation des soins aux personnes âgées, comportant à la fois des critères médicamenteux explicites et implicites, et des critères d'évaluation de ce qui entoure la prescription médicamenteuse, dont l'éducation thérapeutique, la surveillance biologique, l'indication à certains gestes diagnostiques ou thérapeutiques.

Depuis 2005, le **PMSA (Prescription Médicamenteuse du Sujet Âgé - cf Annexe 8 (21))**, un programme français multi-facettes d'évaluation et d'amélioration des pratiques de prescription en gériatrie coordonné par les Prs Emeriau et Legrain, a été établi à la demande

de la HAS, s'inspirant de la logique d'ACOVE. Il propose aux prescripteurs selon leur profil différents moyens d'optimiser la prise en charge globale du sujet âgé. On retrouve notamment:

- la proposition du réflexe iatrogénique devant l'apparition de tout symptôme inhabituel chez le patient âgé ;
- un tableau dit PMSA Diagnostic, testé en situation réelle et dans le cadre de l'étude OMAGE (22) (23) formalisant le raisonnement clinique chez le sujet âgé selon 5 étapes (liste des problèmes médicaux, liste des traitements actuels, preuves diagnostiques, optimisation diagnostique si nécessaire, enfin optimisation thérapeutique si besoin). L'idée est la confrontation systématique entre problèmes médicaux et traitements en cours, afin de faciliter la détection des interactions médicamenteuses, des interactions maladie(s)-médicament(s), et des PMSO (underuse, overuse et misuse) ;
- la proposition d'un suivi de traitement et d'une révision annuelle de l'ordonnance, standardisés sous la forme de tableaux à utiliser à titre systématique en consultation.

Doivent être également recherchés les difficultés d'observance, les souhaits du malade et de son entourage.

L'analyse explicite, quant à elle, consiste à définir, par le biais de consensus d'experts, des listes de médicaments potentiellement inadaptés chez la personne âgée. Indicateurs conçus pour alerter, ils ne contre-indiquent pas les thérapeutiques mais attirent l'attention du prescripteur sur les risques de ces dernières, dont l'usage reste à son appréciation de la situation clinique individuelle. Ils reposent sur l'analyse de trois éléments potentiellement dangereux chez le sujet âgé : le médicament en tant que tel, l'interaction entre les médicaments, et l'interaction entre le médicament et la maladie.

De nombreux outils de ce type ont été validés. On en citera deux principaux :

- la premier et l'outil le plus connu de cette catégorie, d'origine américaine : les **Critères de Beers** (1991, revus cinq fois dont la dernière en 2012 – cf Annexe 3 (24)). Si cette liste reste une référence et un outil très utilisé dans les études, elle comporte plusieurs limites. Il est essentiellement adapté qu'à la pratique américaine. Il ne propose pas d'alternative médicamenteuse. Sa méthodologie d'élaboration a été remise en cause par Laroche (18). Enfin, il n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la réduction des

effets indésirables (25).

- en France : la **liste de Laroche** (cf Annexe 4 (18)) – adaptation de la liste de Beers à la pratique médicale française.

Il en existe de nombreux autres – au Canada : l'**IPET** (Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool), les **Critères de Mc Leod** ; en Norvège : les **Norwegian General Practice Criteria** ; en Australie : l'**Australian Prescribing Indicator Tool** ; en Allemagne, l'outil **Priscus** ; ainsi qu'un outil européen de comparaison des prescriptions inappropriées entre les pays, l'**EU(7)-PIM list**.

Ces listes ont des limites. En effet, chacune comporte les spécificités de pratiques propres au pays où elle a été développée ; et surtout, aucune ne souligne les omissions de prescriptions (*underuse*).

En tenant compte de ces deux principaux défauts, a été récemment développé l'**outil STOPP/START** (Screening Tool of Older Persons Prescription / Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment – cf Annexe 2). Née en 2008 d'une initiative irlandaise dirigée par l'équipe de Gallagher, il est le résultat d'un consensus d'experts européens (26) (27) (25). Il consiste, sur une base de critères explicites validés par ce consensus, à analyser l'ordonnance du patient d'une part sous l'angle de l'*underuse* (START), d'autre part sous celui du *misuse* ou de l'*overuse* (STOPP).

Il a été comparé dans la littérature aux autres outils de référence existants. Concernant les critères de Beers, il a permis d'identifier davantage de prescriptions sous-optimales (28) et a fait la preuve sa plus forte capacité à identifier les PMSO en cause dans la survenue d'effets indésirables graves et évitables, et d'hospitalisations dont la cause est tout ou partie rapportée à un EI (29). Une étude réalisée dans le cadre d'une thèse de médecine générale en 2012 le compare au MAI et montre que l'outil STOPP permet d'identifier et de corriger 47% de PMI chez les patients de médecins généralistes expérimentés, contre 39% avec le MAI (30). Une méta-analyse récente sur STOPP/START chez les personnes de 65 ans et plus objective une diminution des chutes, des épisodes délirants aigus, de la durée des hospitalisations, du nombre d'interventions en soins primaires, et enfin, fait réaliser des économies de santé (31). L'outil synthétise les pratiques européennes. Remis à jour et traduit en 2014 (32), il est disponible en langue française (33). Enfin, son utilisation, moyennant une certaine habitude,

ne requiert pas de formation spécialisée. Son caractère peu chronophage (entre 1 et 3 minutes suffisent à la revue de l'ordonnance), le rend adapté à la médecine ambulatoire (34) en général, et notamment à la médecine de premier recours. Est en cours, sur la suggestion de médecins généralistes interviewés à ce sujet, le développement d'une version informatisée de l'outil (un premier test de cette possibilité auprès de médecins généralistes franciliens a récemment fait l'objet d'une thèse (35)).

Ces raisons ont orienté notre choix vers l'utilisation de STOPP/START pour la réalisation de notre étude.

La PMSO selon STOPP/START : des chiffres variables en institution, peu de chiffres ambulatoires, peu de chiffres concernant la classe des AT.

Les critères STOPP/START sont de plus en plus fréquemment utilisés, et cela au-delà des frontières européennes où ils ont été développés.

La plupart des séries actuellement disponibles, compte tenu du caractère très récent de la mise à jour de l'outil, reposent sur l'analyse des PMSO selon la version initiale de 2008, citée dans notre travail sous les termes « version 1 » ou « v1 » (pour mémoire (26)).

En institution (service hospitalier ou établissements d'accueil spécialisés pour personnes âgées), les chiffres retrouvés sont variables : concernant le misuse-overuse selon l'outil STOPP v1 chez les sujets de 65 ans et plus, ils évoluent de 20,5% en Corée (36), à plus de 69% à Lille en France (37), en Espagne (38) et en Israël (39) (40) avec plus fréquemment des chiffres aux alentours de 45 à 50% (Australie (41), Belgique (34), Irlande (42)). Dans une population française grenobloise plus âgée (75 ans et plus) hospitalisée, est retrouvé 33% de misuse-overuse selon STOPP v1 (43).

Quant à l'underuse, il est évalué entre 26,5% en Corée et 74% en Australie, avec de plus fréquents chiffres autour de 45%. La série française lilloise en retrouve 57%, la série grenobloise 35%.

Ces variations non négligeables entre les séries, vraisemblablement expliquées par des milieux de soins et surtout des pratiques divergentes d'un pays à l'autre, objectivent néanmoins unanimement la très importante fréquence des PMSO toutes classes thérapeutiques confondues chez les patients de 65 ans et plus.

En soins primaires, les études sont plus rares. En 2010, l'équipe de Ryan et O'Mahony montre en Irlande chez des patients de 65 ans et plus suivis en médecine générale une prévalence des PMSO de l'ordre de 21% des prescriptions étudiées pour le misuse et l'overuse, et de 23% pour l'underuse (44). En 2012, une étude française chez les 75 ans et plus suivis en médecine générale, faisant l'objet d'une thèse, rapporte 57% de misuse et overuse ; elle n'évalue pas l'underuse (30). En 2013, deux séries barcelonaises chez des patients de 65 ans et plus suivis en centres de soins primaires identifient, selon la version 1 de l'outil, pour l'équipe espagnole de Filomena 51,5% de misuse-overuse et 53,5% d'underuse (45), pour celle d'Hernandez respectivement 36% et 20% (46). La première série recrutait des patients polymédiqués (≥ 5 médicaments), ce qui peut expliquer cette différence. En 2014, chez des patients de 65 ans et plus recrutés lors de leur passage en officine, une équipe serbe rapporte 27% de misuse et overuse, et 50% d'underuse (47). Une série brésilienne de 2015 chez les 60 ans et plus (classe d'âge considérée comme équivalent physiologique d'après l'auteur des populations de 65 ans et plus des pays les plus riches) suivis en centre de soins primaires identifie 64% de critères STOPP et n'évalue pas l'underuse (48). Une série francilienne de 2016 réalisée dans le cadre d'une thèse retrouve chez des patients de 75 ans et plus polymédiqués (≥ 5 médicaments) recrutés en cabinet de médecine générale 80% de misuse-overuse et 82% d'underuse selon la version 2 de l'outil (35).

Les AT sont concernées par cette problématique : si les séries disponibles n'ont pas pour objet l'étude de cette classe thérapeutique en particulier, aspirine et AVK sont quasi systématiquement cités parmi les PMSO rapportées, qu'il s'agisse de misuse-overuse ou d'underuse. A titre d'exemple, confirmant les données irlandaises de Ryan et O'Mahony (2010) (44) et celles d'Oliveira au Brésil (2015) (48), dans la série ambulatoire serbe de Kovasovic (2014) (47), l'aspirine figure parmi les thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans le misuse et l'overuse (antécédent d'ulcère, prescription en l'absence d'indication validée) ; la warfarine et les AAP sont très fréquemment sous-utilisés (ACFA, antécédent d'insuffisance coronaire, d'AVC ischémique).

Une unique étude axée sur les PMSO-AT décrits selon STOPP/START v2 a été publiée en 2016, : il s'agit de la série éthiopienne de Getachew, laquelle notifie chez les 65 ans et plus admis en CHU 25% de critère STOPP-AT et 23% de critère START-AT (49).

Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature d'étude centrée sur la PMSO des AT en milieu ambulatoire, tous outils d'évaluation confondus.

Pourquoi cette étude ?

Ainsi, il existe peu de données chiffrées françaises évaluant et décrivant la prescription sous-optimale, notamment telle que définie par l'outil STOPP/START, et en particulier depuis sa mise à jour, chez le sujet âgé en secteur ambulatoire.

Les anti-thrombotiques sont particulièrement concernés par le mésusage et son corrolaire, la iatrogénie grave, et par l'underuse et son corrolaire, la perte de chance pour le patient.

Les facteurs associés au risque de prescription sous-optimale chez le sujet âgé en ambulatoire, notamment sur les AT, ne sont pas connus alors même qu'ils permettraient de définir une population cible pour des actions de réduction du risque iatrogène.

Il s'agit donc, par cette étude prospective, d'établir une description en termes de fréquence et de types des prescriptions sous-optimales concernant les anti-thrombotiques en milieu ambulatoire et d'analyser les facteurs associés au misuse et à l'overuse d'une part, à l'underuse d'autre part.

Dans un second temps pourront être ainsi discutés les moyens d'optimiser les prescriptions des médecins généralistes et ainsi d'offrir aux patients gériatriques, par la réduction de la iatrogénie, une meilleure prise en charge ambulatoire.

Matériel et Méthodes

Design

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, descriptive et analytique.

Population

1. Population cible

Sujets de 75 ans et plus, suivis en médecine générale, en capacité de venir chercher eux-mêmes leurs médicaments en officine.

2. Définition de l'échantillon étudié

Critères d'inclusion :

- patient de 75 ans et plus
- venu lui-même à la pharmacie
- pour se procurer les médicaments indiqués sur l'(les) ordonnance(s) d'un médecin généraliste
- l'ordonnance contenant ou non des anti-thrombotiques (AAP, AVK, NACO, Héparines et héparinoïdes)

Critères d'exclusion :

- patient de moins de 75 ans
- patient de 75 ans et plus dont les médicaments sont remis en officine à un tiers
- ordonnance de médicaments provenant d'un médecin non spécialisé en médecine générale.

Lieu de l'étude

Etude multicentrique, se déroulant dans 75 officines françaises (Paris, Ile-de-France, Gironde, Aube, Alpes-Maritimes) accueillant chacune un étudiant en 6ème année de pharmacie filière officine, issus de la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry (Université Paris-Sud - Saclay).

Recueil des données

Il s'est déroulé du 9 mars au 8 mai 2016.

Parmi les patients éligibles venant en officine, au moins 15 patients par site ont été inclus aléatoirement par l'étudiant en pharmacie, selon sa disponibilité.

Les patients inclus étaient interrogés par cet étudiant au moyen d'un questionnaire élaboré pour l'étude PREMAGE 4. Le questionnaire de recueil de données avait pour objectif de sensibiliser, former et évaluer les 75 étudiants investigateurs à certains critères de qualité de la prescription en population gériatrique.

L'étudiant remplissait dans un premier temps des données socio-démographiques concernant le patient et saisissait l'ensemble des traitements présents sur son(ses) ordonnance(s). Puis il analysait la qualité de la prescription, tant sur la forme (indicateurs de qualité de rédaction de l'ordonnance selon la HAS) que sur les molécules prescrites, par l'identification des PMSO tels que définies par le PMSA de la HAS (Indicateurs de Pratique Clinique – cf Annexe 8), la liste de Laroche (cf Annexe 4), une liste de médicaments à risque de chute chez le sujet âgé fournie par les enseignants facultaires (cf Annexe 5), et, en collaboration avec notre projet, l'outil STOPP/START pour les anti-thrombotiques. Une partie de ce questionnaire a donc été réalisée conjointement avec l'équipe enseignante de la faculté de pharmacie en vue de notre étude afin de collecter l'ensemble des données cliniques nécessaires à la recherche des critères STOPP/START anti-thrombotiques.

L'étudiant évaluait également l'observance des patients selon le score de Girerd (cf Annexe 9 - (50)), leur perception du traitement médicamenteux et l'auto-médication.

Le questionnaire ainsi élaboré se trouve en Annexe 1.

Le livret thérapeutique de la base de données THERIAQUE (CNHIM) a constitué le référentiel médicamenteux de l'étude. Chaque médicament était identifié par son code thériaque (ce qui correspond au nombre de lignes d'une ordonnance) et par son(ses) code(s) UCD7 (unités communes de dénomination à 7 chiffres) qui permettait d'identifier ses composants (correspondant au nombre de molécules présentes sur une ordonnance).

Les réponses au questionnaire étaient recueillies au comptoir de l'officine sur un logiciel informatique dédié. L'étudiant faisait une copie de(s) ordonnance(s), l'(les) anonymisait, y

indiquait le numéro d'inclusion du patient pour l'étude et l'(les) envoyait à l'un des responsables de la faculté en charge de l'étude.

Le formulaire ainsi rempli était validé par l'étudiant et envoyé au responsable de la base de données PREMAGE 4 sans possibilité de modifications.

Du fait du caractère formatif du projet pour les étudiants investigateurs, certaines entrées du formulaire étaient bloquantes pour la poursuite de l'interrogatoire du patient : âge et sexe du patient, huit IPC-PMSA de la HAS, présence de PMSO selon Laroche et selon la liste de médicaments inducteurs de chutes. Ainsi ces variables ne comportent-elles aucune donnée manquante. Elles ont fait par ailleurs, pour les mêmes raisons, l'objet d'une correction systématique par l'évaluateur de l'étudiant avant leur validation définitive dans la base.

Les données concernant l'identité du patient et celle du prescripteur n'ont pas été recueillies. La durée de participation à l'étude des patients inclus était de 1 jour.

Analyse des données

1. Partie descriptive : fréquence et types de PMSO par effectif et pourcentage

Application systématique aux ordonnances recueillies des critères STOPP et des critères START version 2 (2014) concernant la classe des anti-thrombotiques. Ils seront, dans la suite de cette étude, désignés sous l'acronyme « critères STOPP-AT » et « critères START-AT ».

Il existe de minimes divergences entre la version en langue anglaise originale et la traduction française : la référence pour notre étude est la version originale (32). [NB : La version traduite et validée en langue française est en Annexe 1 (33).]

Ces critères sont les suivants :

STOPP Criteria (Section C)

- 1. Long-term aspirin at doses greater than 160mg per day (increased risk of bleeding, no evidence for increased efficacy).*
- 2. Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI (risk of recurrent peptic ulcer).*

3. *Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding) (high risk of bleeding).*
4. *Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless the patient has a coronary stent(s) inserted in the previous 12 months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis (no evidence of added benefit over clopidogrel monotherapy).*
5. *Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation (no added benefit from aspirin).*
6. *Antiplatelet agents with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease (No added benefit from dual therapy).*
7. *Ticlopidine in any circumstances (clopidogrel and prasugrel have similar efficacy, stronger evidence and fewer side-effects).*
8. *Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 6 months, (no proven added benefit).*
9. *Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first pulmonary embolus without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 12 months (no proven added benefit).*
10. *NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of major gastrointestinal bleeding).*
11. *NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease).*

START criteria (Section A)

1. *Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors in the presence of chronic atrial fibrillation.*
2. *Aspirin (75 mg – 160 mg once daily) in the presence of chronic atrial fibrillation, where Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors are contraindicated.*

3. *Antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel or prasugrel or ticagrelor) with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease.*

Les médicaments sont identifiés dans la base par leur code thériaque et rangés pour l'analyse selon les classes suivantes :

- Aspirine (en association ou non) \leq 160 mg (STOPP-AT 1 et forcément AAP)
- Aspirine (en association ou non) $>$ 160 mg et $<$ 500 mg (forcément AAP pour l'adulte)
- Aspirine (en association ou non) \geq 500 mg (forcément AINS)
- AAP non Aspirine (sauf association de molécules)
- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) non Aspirine (en association ou non avec d'autres molécules)
- Ticlopidine
- Anticoagulant oral (ACO)
- Anti-Vitamine K (AVK)
- Anticoagulant oral direct (AOD) (autrement appelé nouvel anticoagulant oral – NACO)
- Inhibiteur de la pompe à proton (IPP)

Compte tenu de la méthode de recueil des données cliniques par un investigateur non clinicien et n'ayant pas accès au dossier médical du patient, il a été convenu pour l'analyse que :

- « *past history of peptic ulcer disease* » était défini par « antécédent de fibroscopie » et « antécédent d'ulcère » (STOPP-AT 2)
- « *concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding* » était défini par « hospitalisation pour anémie » ou « hospitalisation pour hémorragie » ou « IPC 4 anti HTA ou plus » (STOPP-AT 3)
- « *concurrent acute coronary syndrom or [...] a high grade symptomatic carotid arterial stenosis* » était défini par « présence d'un stent depuis moins de 12 mois » (STOPP-AT 4)
- « *chronic atrial fibrillation* » était évalué par « trouble du rythme cardiaque » (STOPP-AT 5 et START-AT 1)
- « *stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease* » était défini par « IDM $>$ 12mois » ou « stent $>$ 12 mois » ou « antécédent d'AVC » ou « antécédent d'artérite » (STOPP-AT 6)

- « *documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease* » était défini par “antécédent d’IDM” ou “antécédent d’AVC” ou “stent” ou “artérite des jambes” (START-AT 2)

Par ailleurs, du fait d’une impossibilité à détecter finement par questionnaire aux patients les contre-indications aux ACO indiquant de facto les AAP en cas de fibrillation atriale, les critères START 1 et 2 de la version originale ont été fusionnés.

2. Partie analytique : identification d’éventuels facteurs associés

Les variables d'intérêt étudiées pour l'analyse comportent :

- âge du patient, âge par classes ([75-80 ans],]80-90 ans[, 90 ans et plus) ;
- aides ou non à la gestion du traitement ;
- provenance géographique en trois groupes (Paris, Ile-de-France hors Paris, hors Ile-de-France) ;
- automédication ;
- observance selon le score de Girerd ;
- nombre de lignes de prescription par ordonnances (défini par le nombre de code thériaque) dans l'absolu puis par classe (moins de 5, [5 à 7],]7 à 10], plus de 10 médicaments/molécules) ;
- nombre de molécules par ordonnance (défini par le nombre de code UCD7 par ordonnance), dans l'absolu puis par classe (moins de 5, [5 à 7],]7 à 10], plus de 10 médicaments/molécules) ;
- qualité rédactionnelle de l'ordonnance avec mention de l'âge et de la date de naissance du patient, prescription en DCI, précision de la durée, de la répartition des prises dans la journée, structuration par domaine de pathologie ;
- autres types de PMSO (Liste de Laroche, IPC du PMSA de la HAS, liste de médicaments à risque de chute) toutes classes thérapeutiques confondues.

Objectifs , critère de jugement principal, critère de jugement secondaire

1. Objectif principal

Evaluer, en médecine générale, la prévalence du misuse et overuse des anti-thrombotiques

selon l'outil STOPP ; en définir le(s) type(s), et en identifier d'éventuels facteurs associés.

2. Objectif secondaire

Evaluer, en médecine générale, la prévalence de l'underuse des anti-thrombotiques selon l'outil START ; en définir le(s) type(s), et en identifier d'éventuels facteurs associés.

3. Critère de jugement principal

Proportion de patients dont l'ordonnance présente au moins un critère STOPP anti-thrombotique et facteurs associés.

4. Critère de jugement secondaire

Proportion de patients dont l'ordonnance présente au moins un critère START anti-thrombotique et facteurs associés.

Méthodologie statistique

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel R version 3.1.1 (*R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/> - avec package R2wd pour le reporting*).

Les variables qualitatives ont été décrites en donnant les effectifs et les pourcentages des différentes classes. Les variables quantitatives ont été décrites en donnant la moyenne, l'écart-type et les minima et maxima. Dans le cas d'une distribution particulière, cette description a été remplacée par la médiane, l'intervalle inter-quartile et les minima et maxima. Les variables à expliquer étant catégorielles à 2 classes, l'analyse univariée a consisté à faire un test du Khi2 dans le cas d'une variable explicative catégorielle, et un test de Student dans le cas d'une variable explicative quantitative. Dans le cas de distributions particulières ou de conditions de validités des tests non vérifiées, une correction de Yates ou un test de Fisher ont été réalisés à la place du test du Khi2, ou un test de Wilcoxon à la place d'un test de Student. L'analyse multivariée a consisté en un modèle logistique, avec un pas-à-pas ascendant et un p d'entrée de 5%. Les variables avec un $p < 0.20$ dans l'analyse univariée ont été intégrées dans le modèle multivarié. Les résultats sont présentés avec l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de

confiance (IC) bilatéral à 95%, ainsi que le p final de chaque variable présente dans le modèle.

L'adéquation du modèle a été testée par le test d'Hosmer-Lemeshow.

Une variable sera dite significative, si le $p \leq 0.05$ en bilatéral.

Aspects éthiques et légaux

Le protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes d'Ile-de-France X (Hôpital Robert Ballanger, 93), lequel a émis un avis favorable à sa mise en oeuvre.

Les patients éligibles n'ont été inclus qu'après l'obtention de leur consentement. Les données recueillies ont été entièrement anonymisées. Le recueil des données sur logiciel dédié est conforme aux dispositions des lois dites " Informatique et Liberté".

Résultats

Population

Dans 75 officines de 11 départements français (6, 10, 33, 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95), entre le 8 mars et le 9 mai 2016, ont été recueillis et analysés 1179 questionnaires.

1 questionnaire contenait un âge incohérent : 1178 patients ont été retenus pour l'analyse.

Les caractéristiques des 1178 patients de notre étude, leurs ordonnances et la répartition des investigateurs sont résumées dans les Tableaux 1, 2 et 3.

La population d'étude (cf Tableau 1) est constituée de 41% d'hommes et 59% de femmes, de 75 à 104 ans avec un âge moyen de 83 ans (+/- 5,46). 52% de l'effectif a entre 80 et 90 ans.

41% vivent seuls. Près de 50% reçoivent une aide dans la gestion de leur traitement.

73% sont allés retirer leurs médicaments dans une pharmacie d'officine francilienne hors Paris, 21% à Paris et 6% dans d'autres départements.

Au moins 4% rapportent un ulcère gastro-duodéal attesté. 10% ont une MTEV, ancienne dans 2/3 des cas. Près de 28% rapportent des troubles du rythme cardiaque. 21% ont une artériopathie, dont 10% d'IDM. 8% sont porteurs d'un stent artériel, en grande majorité ancien.

7,5% ont déjà été hospitalisés pour une anémie ou une hémorragie ; 23,5% pour une chute ; 6,4% pour un EI médicamenteux identifié.

| | Effectif | % ^(a) | Effectif (NSP) (NSP) | % ^(a) (NSP) | Effectif (NA) ^(b) | % (NA) |
|---|----------|------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------|
| Sexe | | | | | | |
| Homme | 485 | 41,17 | | | | |
| Femme | 693 | 58,83 | | | | |
| Age (minima : 75 ans - maxima : 104 ans - médian : 82 ans - moy 82,77) | | | | | | |
| 75-80 ans | 453 | 38,46 | | | | |
| 80-90 ans | 617 | 52,38 | | | | |
| >90 ans | 108 | 9,07 | | | | |
| Situation de vie : | | | | | | |
| Seul à domicile | 482 | 41,06 | | | 4 | 0,34 |

| | | | | | | |
|---|-----|--------------|----|------|-----|-------|
| Aides à la gestion du traitement : | 580 | 49,91 | | | 16 | 1,36 |
| Conjoint | 188 | 32,4(16,1) | | | | |
| Famille | 145 | 25(12,48) | | | | |
| Professionnel | 247 | 42,59(21,26) | | | | |
| Situation de l'officine | | | | | | |
| Paris intra-muros | 249 | 21,14 | | | | |
| Ile-de-France hors Paris* | 861 | 73,09 | | | | |
| Hors Ile-de-France** | 68 | 5,77 | | | | |
| Auto-gestion du traitement | | | | | | |
| Automédication | 254 | 21,56 | | | | |
| Observance : score de Girerd ≥1 | 874 | 75,09 | | | 14 | 1,2 |
| Antécédents médicaux | | | | | | |
| Insuffisance rénale | 99 | 8,52 | 97 | 8,33 | 16 | 1,36 |
| Ulcère gastro-duodénal | 47 | 4,32 | 11 | 1,54 | 91 | 7,72 |
| EP / TVP | 115 | 9,8 | 44 | 3,75 | 4 | 0,34 |
| 1 seul épisode | 24 | 20,87(2) | | | | |
| plusieurs épisodes | 91 | 79,13(8) | | | | |
| >6 mois si TVP, >12 mois si EP | 51 | 57,95(4) | 2 | 2,27 | | |
| Troubles du rythme cardiaque | 323 | 27,61 | 54 | 4,62 | 8 | 0,68 |
| AVC | 78 | 6,67 | 14 | 1,2 | 9 | 0,7 |
| Infarctus du myocarde | 112 | 9,57 | 48 | 4,1 | 8 | 0,68 |
| AOMI | 54 | 4,64 | 97 | 8,33 | 14 | 1,2 |
| Stent artériel | 98 | 8,38 | 23 | 1,97 | 9 | 0,7 |
| >12 mois | 84 | 87,5(7) | | | | |
| Antécédent d'hospitalisation | | | | | | |
| pour hémorragie et/ou anémie | 88 | 7,51 | 18 | 1,54 | 6 | |
| pour chute | 276 | 23,53 | 21 | 2,13 | 5 | |
| pour iatrogénie | 67 | 6,36 | | | 124 | 10,53 |

* Départements 77 (Seine-et-Marne), 78 (Yvelines), 91 (Essones), 92 (Hauts-de-Seine), 93 (Seine St Denis), 94 (Val-de-Marne), 95 (Val d'Oise)

** Départements 6 (Alpes-Maritimes), 10 (Aube), 33 (Gironde)

(a) calculés sans les NA

(b) NA : non applicable

(-) pourcentage de l'effectif global (N=1178)

Concernant les ordonnances (cf Tableaux 2), 40% d'entre elles comportent plus de 10 molécules, 30% entre 7 et 10 molécules, avec une moyenne de presque 9 molécules par ordonnance. En lignes de prescription : quelle que soit l'origine géographique, le nombre moyen de lignes par ordonnance se situe entre 7 et 8 ; 27% comportent plus de 10 lignes. 26% des ordonnances sont rédigées en DCI et un peu plus de 48% sont structurées par pathologie. Concernant la prescription antithrombotique : 662 patients, soit 56% de l'échantillon, reçoivent au moins un anti-thrombotique. 52% de notre population reçoit 1 anti-thrombotique ; 4.3% 2 anti-thrombotiques et 1 seul patient 3 anti-thrombotiques. 19% des patients de l'étude reçoivent des ACO, dont 6% des AOD. 40% reçoivent des AAP, dont 86% de l'aspirine.

Tableau 2.1 : Population - caractéristiques des ordonnances : contenu, rédaction - N=1178

| | Effectif | % | NA | % (NA) |
|---|----------|-------|----|--------|
| Traitement - lignes de prescription (minima : 1 - maxima : 26 - médian : 7 - moy : 7,74) | | | | |
| 1 à 5 médicaments | 175 | 14,86 | | |
| 5 à 7 médicaments | 281 | 23,85 | | |
| 7 à 10 médicaments | 398 | 33,79 | | |
| > 10 médicaments | 324 | 27,5 | | |
| Traitement - molécules (minima : 1 - maxima : 29 - median : 8 - moy 8,85) | | | | |
| 1 à 5 molécules | 136 | 11,54 | | |
| 5 à 7 molécules | 222 | 18,85 | | |
| 7 à 10 molécules | 357 | 30,31 | | |
| > 10 molécules | 463 | 39,3 | | |
| Anti-thrombotiques (AVK, AOD, AAP) : ≥ 1 AT | | | | |
| 1 AT | 610 | 51,78 | | |
| 2 AT | 51 | 4,33 | | |
| 3 AT | 1 | 0,08 | | |
| Anti-coagulants oraux (AVK, AOD) | | | | |
| AVK | 150 | 12,73 | | |
| AOD | 69 | 5,86 | | |
| Anti-aggrégant plaquettaire (AAP) | | | | |
| Asprine ≤ 160 mg/j (seule ou en association) | 396 | 83,72 | | |
| Aspirine]160-500 mg[| 11 | 2,33 | | |
| AAP hors Aspirine | 66 | 13,95 | | |
| AINS | | | | |
| | 148 | 12,56 | | |
| IPP | | | | |
| | 458 | 38,88 | | |
| Caractéristiques rédactionnelles : (O) | | | | |
| Âge/DDN mentionné(s) | 276 | 23,51 | 4 | 0,34 |
| Prescription en DCI | 307 | 26,19 | 6 | 0,51 |
| Précision de la durée du traitement | 964 | 81,9 | 1 | 0,08 |
| Précision sur répartition des prises dans la journée | 366 | 31,23 | 6 | 0,51 |
| Ordonnance structurée par pathologie | 560 | 48,03 | 12 | 1,02 |

Tableau 2.2 : Population – caractéristiques des ordonnances : répartition géographique de l'échantillon, nombre moyen de lignes de prescription selon la situation de l'officine - N =1178

| Situation des officines | Effectif | % | n moyen (médicaments par ordonnance) |
|---------------------------------|------------|--------------|--------------------------------------|
| Hors Ile-de-France | 68 | 5,77 | 7,76 |
| Alpes-Maritime (6) | 38 | | 11,02 |
| Aube (10) | 15 | | 6,73 |
| Gironde (33) | 15 | | 8,2 |
| Paris intra-muros (75) | 249 | 21,14 | 7,21 |
| Ile-de-France hors Paris | 861 | 73,09 | 9,45 |
| Seine-et-Marne (77) | 20 | | 9,15 |
| Yvelines (78) | 65 | | 7,54 |
| Essonne (91) | 185 | | 7,76 |
| Hauts-de-Seine (92) | 261 | | 7,96 |
| Seine-Saint-Denis (93) | 65 | | 7,68 |

| | | |
|-------------------|-----|------|
| Val-de-Marne (94) | 249 | 7,49 |
| Val d'Oise (95) | 16 | 8,31 |

Tableau 3 : Répartition des investigateurs – N = 75

| Situation des officines | n (investigateurs) | % |
|---------------------------------|--------------------|--------------|
| Hors Ile-de-France | 3 | 4 |
| Alpes-Maritime (6) | 1 | |
| Aube (10) | 1 | |
| Gironde (33) | 1 | |
| Paris intra-muros (75) | 16 | 21,33 |
| Ile-de-France hors Paris | 56 | 74,67 |
| Seine-et-Marne (77) | 1 | |
| Yvelines (78) | 5 | |
| Essonne (91) | 12 | |
| Hauts-de-Seine (92) | 17 | |
| Seine-Saint-Denis (93) | 4 | |
| Val-de-Marne (94) | 16 | |
| Val d'Oise (95) | 1 | |

Résultats descriptifs : types, fréquences des PMSO-AT selon STOPP/START V2

Les résultats descriptifs sont résumés dans les tableaux 4, 5 et 6.

1. Misuse et overuse (critères STOPP-AT)

Dans l'échantillon global, 20% des ordonnances comportaient au moins 1 critère STOPP-AT.

Près de 2% des ordonnances comportaient 2 critères STOPP-AT.

Dans la sous-population des patients recevant au moins 1 AT, près de 35% (230/662) avaient au moins un critère STOPP-AT, 3,5% avaient 2 critères STOPP-AT.

Tous les critères STOPP-AT à l'exception du critère 8 (ACO au long cours dans un contexte de MTEV ancienne sans risque de récurrence) étaient retrouvés au moins une fois. Notamment :

- la PMSO identifiée de façon largement prédominante est la prescription d'AAP et/ou d'ACO dans un contexte de risque hémorragique significatif (critère STOPP-AT 3) et concerne 15% (175/1178) des ordonnances de la population globale, 27% (175/662) des ordonnances comportant au moins 1 AT ;
- près de 2% des patients n'ont pas de co-prescription d'IPP en présence d'AINS (critère STOPP-AT 10), soit 3,5% des patients recevant au moins 1 AT ;
- près de 2% des patients ont une co-prescription d'Aspirine et d'ACO en cas de troubles du rythme cardiaque (critère STOPP-AT 5), ce qui représente un peu plus de 3% des

patients sous AT de notre étude ;

- 1,4% des patients reçoivent des doses d'aspirine supérieures à 160 mg/24h au long cours (critères STOPP-AT 1) – soit 1,7% des patients sous AT ;
- à noter par ailleurs qu'il existe au moins 5 patients de la base (0,4%) dont l'ordonnance comporte un AOD en présence d'une insuffisance rénale dont le stade n'est pas connu (section E des critères STOPP, évaluée mais non précisément mesurée dans cette étude).

Tableau 4.1 : Type de PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères STOPP v2 – population globale - N=1178

| STOPP – AT | n | % (a) | NA (b) | NA (%) |
|---|----------|--------------|---------------|---------------|
| 1. Long-term aspirin at doses greater than 160 mg per day. | 16 | 1,36 | 0 | 0 |
| 2. Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI. | 3 | 0,26 | 15 | 1,27 |
| 3. Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding). | 175 | 15 | 11 | 0,93 |
| 4. Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless the patient has a coronary stent(s) inserted in the previous 12 months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis (no evidence of added benefit over clopidogrel monotherapy). | 4 | 0,34 | 1 | <0,01 |
| 5. Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation (no added benefit from aspirin). | 21 | 1,78 | 0 | 0 |
| 6. Antiplatelet agents with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease (no added benefit from dual therapy). | 13 | 1,12 | 15 | 1,27 |
| 7. Ticlopidine in any circumstances (clopidogrel and prasugrel have similar efficacy, stronger evidence and fewer side-effects). | 1 | 0,08 | 0 | 0 |
| 8. Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 6 months, (no proven added benefit) and/or for first pulmonary embolus without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 12 months (no proven added benefit). | 0 | 0 | 24 | 2,04 |
| 9. NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of major gastrointestinal bleeding). | 10 | 0,85 | 0 | 0 |
| 10. NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease). | 23 | 1,95 | 0 | 0 |
| A TITRE INDICATIF : AOD avec insuffisance rénale | 5 | 0.4 | 9 | 0.7 |

Tableau 4.2 : Type de PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères STOPP v2 – sous-population des patients recevant au moins 1 AT - N=662

| STOPP – AT | n | % (a) | NA (b) | NA (%) |
|---|----------|--------------|---------------|---------------|
| 1. Long-term aspirin at doses greater than 160 mg per day. | 16 | 2,42 | 0 | 0 |
| 2. Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI. | 3 | 0,46 | 15 | 2,3 |
| 3. Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding). | 175 | 26,88 | 11 | 1,7 |
| 4. Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless the patient has a coronary stent(s) inserted in the previous 12 months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis (no evidence of added benefit over clopidogrel monotherapy). | 4 | 0,61 | 1 | 0,15 |
| 5. Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation (no added benefit from aspirin). | 21 | 3,17 | 0 | 0 |
| 6. Antiplatelet agents with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease (no added benefit from dual therapy). | 13 | 2,01 | 15 | 2,3 |
| 7. Ticlopidine in any circumstances (clopidogrel and prasugrel have similar efficacy, stronger evidence and fewer side-effects). | 1 | 0,15 | 0 | 0 |
| 8. Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 6 months, (no proven added benefit) and/or for first pulmonary embolus without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 12 months (no proven added benefit). | 0 | 0 | 24 | 3,6 |
| 9. NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of major gastrointestinal bleeding). | 10 | 1,51 | 0 | 0 |
| 10. NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease). | 23 | 3,47 | 0 | 0 |

2. Underuse (critères START-AT)

Près de 12% des ordonnances comportaient au moins 1 critère START-AT.

- 9% des patients ne recevaient pas d'ACO ou, en cas de contre-indication aux ACO, d'Aspirine à dose AAP dans le cadre de troubles du rythme cardiaque (critère START-AT 1), soit 33,5% (108/323) des patients déclarant être atteints de troubles du rythme cardiaque ;
- près de 3,5% des patients ne recevaient pas d'AAP dans le cadre d'une artériopathie connue (critère START-AT 2), soit 11,1% (38/342) des patients déclarants être atteints

d'artériopathie (patients avec au moins un avc ou aomi ou infarctus ou stent) ;

- près de 1% des patients cumulaient les 2 critères START-AT.

Tableau 5 : Type de PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères START v2 – population globale - N=1178

| START – AT | n | % (a) | NA (b) | NA (%) |
|--|----------|--------------|---------------|---------------|
| <i>1. Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in the presence of chronic atrial fibrillation OR Aspirin (75-160 mg once daily) in the presence of chronic atrial fibrillation, where Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors are contraindicated</i> | 108 | 9,43 | 33 | 2,8 |
| <i>2 .Antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel or prasugrel or ticagrelor) with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease</i> | 38 | 3,42 | 37 | 3,1 |

Tableau 6.1 : Fréquence des PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères STOPP/START v2 – N =1178

| | Effectifs | Pourcentage % (a) | NA (b) |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------|---------------|
| STOPP-AT | | | 0 |
| 0 Stopp-AT | 943 | 80,05 | |
| Au moins 1 STOPP-AT | 235 | 19,95 | |
| 1 Stopp-AT | 208 | 17,66 | |
| 2 Stopp-AT | 23 | 1,95 | |
| 3 Stopp-AT | 4 | 0,34 | |
| START-AT | | | 11 |
| 0 Start-AT | 1030 | 88,26 | |
| Au moins 1 START-AT | 137 | 11,74 | |
| 1 Start-AT | 128 | 10,97 | |
| 2 Start-AT | 9 | 0,77 | |
| STOPP-AT et START-AT | | | |
| 0 | 814 | 69,1 | |
| 1 | 321 | 27,25 | |
| 2 | 38 | 3,23 | |
| 3 | 5 | 0,42 | |
| Au moins 1 START-AT ou 1 STOPP-AT | 369 | 30,9 | |

(a) sans les NA

(b) NA : Non Applicable

3. Autres PMSO : types, fréquence

48% des ordonnances comportaient au moins un médicament de la liste de Laroche.

25% des ordonnances comportaient au moins une alerte iatrogène selon la HAS (IPC).

La quasi-totalité (94%) des ordonnances comportaient au moins un médicament à risque de chute, y compris chez les patients ayant un antécédent d'hospitalisation pour chute (264/276, soit 96% des patients chuteurs).

Tableau 6.2 : Fréquence des PMSO hors STOPP/START – N = 1178

| | Effectif (au moins 1 PMSO) | % |
|--|----------------------------|-------|
| Liste de Laroche | 573 | 48,64 |
| Référentiel IPC-PMSA/HAS* | 298 | 25,3 |
| Médicaments à risque de chute** | 1107 | 93,97 |
| avec antécédent d'hospitalisation pour chute (N = 276) | 264 | 95,65 |

* Présence, sur une même ordonnance de : 4 anti-hypertenseurs ou plus - 2 diurétiques ou plus - plus de 3 psychotropes - 1 benzodiazépine à demi-vie longue - 2 benzodiazépines ou plus - 2 AINS ou plus - 1 vasodilatateur cérébral - 1 neuroleptique associé à un anticholinestérasique ou mémantine.

** Liste établie par la faculté de Pharmacie de l'hôpital St Antoine, Paris XI, à visée formative : cf annexe 5

NB : aucun NA car entrée bloquante sur le formulaire informatique de recueil des données.

Tableau 6.3 : Fréquence des PMSO selon provenance de l'ordonnance – N = 1178

| Type de PMSO | Paris - N = 249 (21,13%) | | Ile-de-France hors Paris - N = 861 (73,09%) | | Hors Ile-de-France - N = 68 (5,77%) | |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------|---|--------------|--|------------|
| | Effectif | % | Effectif | % | Effectif | % |
| ≥ 1 STOPP-AT | 44 | 17,7(3,73) | 174 | 20,02(14,77) | 17 | 25(1,44) |
| ≥1 START-AT | 30 | 12,1(2,54) | 96 | 11,3(8,15) | 11 | 16,4(9,34) |
| Liste de Laroche | 126 | 50,6(10,7) | 404 | 46,9(34,29) | 43 | 63,2(3,65) |
| Référentiel IPC-PMSA/HAS* | 67 | 26,9(5,69) | 211 | 24,5(17,91) | 20 | 29,4(1,17) |
| Médicaments à risque de chute** | 230 | 92,4(19,52) | 809 | 94(68,67) | 68 | 100(5,78) |
| Toute PMSO hors STOPP/START-AT | 230 | 92,4(19,52) | 817 | 94,9(69,35) | 68 | 100(5,78) |

* Présence, sur une même ordonnance de : 4 anti-hypertenseurs ou plus - 2 diurétiques ou plus - plus de 3 psychotropes - 1 benzodiazépine à demi-vie longue - 2 benzodiazépines ou plus - 2 AINS ou plus - 1 vasodilatateur cérébral - 1 neuroleptique associé à un anticholinestérasique ou mémantine.

** Liste établie par la faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry : cf annexe 5

(-) pourcentage de l'effectif total de l'échantillon – N=1178.

Résultats analytiques : facteurs associés

Les résultats sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

1. Misuse et overuse

a. Analyse univariée

6 facteurs étaient identifiés comme étant en lien statistique avec la présence d'un critère STOPP-AT.

Concernant les caractéristiques des patients :

- **la classe d'âge** : il y avait plus de critère STOPP-AT chez les patients âgés de 80 à 90 ans que dans les autres classes d'âge (16% chez les moins de 80 ans et les plus de 90 ans, vs 23% entre 80 et 90 ans – p=0,021) ;

- **l'observance** (selon le score de Girerd) : il y avait plus de critères STOPP-AT chez les patients moins observants (score \geq 1) que chez les patients sans difficulté d'observance (21,5% vs 14,5% - p=0,007) ;
- **un antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie** : il y avait plus de critère STOPP-AT chez les patients ayant déjà été hospitalisés à cause d'un effet indésirable médicamenteux (18,5% vs 36% - p=0,0004)

Concernant les caractéristiques de l'ordonnance :

- **les nombres de médicaments et de molécules prescrits** : que cela soit en terme de nombre absolu de molécules prescrites (de 8 à 11) ou de lignes de prescription (de 7 à presque 10), ou par classe (2% à 34% graduellement croissant de moins de 5 à plus de 10 médicaments par ordonnance ; 3% à 32% graduellement croissant de moins de 5 à plus de 10 molécules prescrites), plus il y a de molécules ou de lignes sur l'ordonnance, plus il y a de critères STOPP-AT (p<0,0001 dans toutes les catégories)
- **la structuration de l'ordonnance par domaine de pathologie** : il y a moins de critères STOPP-AT lorsque les médicaments prescrits sont classés sur l'ordonnance par domaine de pathologie (de 23,5% à 16%, p=0,0018)
- enfin, **la présence d'autres PMSO, quel que soit l'outil d'identification utilisé**, est plus fréquemment associé à un critère STOPP-AT (18% à 22% pour Laroche – p=0,014 ; 18% à 25% pour IPC-PMSA de la HAS – p=0,046 ; 10% à 20,5% pour la liste de médicaments à risque de chute – p=0,028 ; 5% à 21% tout outil confondu, p=0,0019).

Tableau 7.1 : Facteurs associés aux PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères STOPP v2 (misuse et overuse) – analyse univariée – N=1178

| Variables étudiées | Pas de STOPP-AT | Au moins 1 STOPP-AT | P |
|---|------------------------|----------------------------|---------------|
| Caractéristiques des patients : | | | |
| Âge : | | | |
| Âge (absolu) | 82,69 ans | 83,09 ans | 0,32 |
| Âge par classe | | | |
| [75-80] ans | 83,20% | 16,80% | 0,0215 |
|]80-90] ans | 77,00% | 23,00% | |
| > 90 ans | 84,30% | 15,70% | |
| Situation de vie : | | | |
| Aides à la gestion du traitement (N = 1162 // NA 16) | | | |
| Aide N/O | 80,7% / 79% | 17,3% / 21% | 0,48 |
| Si aide : | | | |
| Conjoint | 80,90% | 19,10% | 0,9 |
| Famille | 81,40% | 18,60% | |

| | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|
| Professionnel | 80,20% | 19,80% | |
| Situation géographique : | | | |
| Paris | 82,30% | 17,70% | |
| Ile-de-France hors Paris | 79,80% | 20,02% | |
| Hors Ile-de-France | 75,00% | 25,00% | 0,38 |
| Auto-gestion du traitement : | | | |
| Automédication N/O | 79,9% / 80,7 % | 19,3% / 20,1% | 0,77 |
| Observance : score de Girerd 0 / >=1 (N=1164 // NA 14) | 85,5% / 78,3% | 14,5% / 21,7% | 0,007 |
| Antécédent d'hospitalisation : | | | |
| Pour chute N/O (N=1173 avec NSP 21 // NA 3) | 80,2% / 79,3% | 79,3% / 20,7% | 0,89 |
| Pour iatrogénicité N/O (N=1054 // NA 124) | 81,5% / 64,2% | 18,5% / 35,8% | 0,0004 |
| Caractéristiques de l'ordonnance : | | | |
| Nombre de médicaments : | | | |
| Nombre de médicaments (absolu) | 7,28 | 9,58 | < 0,0001 |
| Nombre de médicaments par classe | | | |
| < 5 | 97,70% | 2,30% | |
| [5-7[| 90,91% | 9,09% | |
| [7-10[| 75,90% | 24,10% | |
| >= 10 | 66,40% | 33,60% | < 0,0001 |
| Nombre de molécules (absolu) | 8,36 | 10,83 | < 0,0001 |
| Nombre de molécules par classe | | | |
| < 5 | 97,10% | 2,90% | |
| [5-7[| 91,90% | 8,10% | |
| [7-10[| 81,50% | 18,50% | |
| >= 10 | 68,30% | 31,70% | < 0,0001 |
| Qualité de rédaction de l'ordonnance : | | | |
| Âge/DDN mentionné(s) N/O (N=1174 // NA 4) | 79,8% / 80,4% | 20,2% / 19,6% | 0,83 |
| Prescription en DCI N/O (N=1172 // NA 6) | 80,8% / 78,2% | 19,2% / 21,8% | 0,32 |
| Précision de la durée du traitement N/O (N=1177 // NA 1) | 80,8% / 79,9% | 19,2% / 20,1% | 0,77 |
| Précisions sur répartition des prises dans la journée N/O (N=1172 // NA 6) | 79,2% / 82,2% | 20,8% / 17,8% | 0,22 |
| Ordonnance structurée par pathologie N/O (N=1166 // NA 12) | 76,4% / 84,8% | 23,6% / 16,2% | 0,0018 |
| PMSO hors Stopp&Start | | | |
| Liste de Laroche N/O | 82,3% / 77,7% | 17,7% / 22,3% | 0,014 |
| Référentiel IPC-PMSA/HAS* N/O | 81,7% / 75,2% | 18,3% / 24,8% | 0,046 |
| Médicaments à risque de chute** N/O | 90,1% / 79,4% | 9,9% / 20,6% | 0,028 |
| Toute PMSO hors Stopp&Start-AT N/O | 85,2% / 79,2% | 4,8% / 20,8% | 0,0019 |

* Présence, sur une même ordonnance de : 4 anti-hypertenseurs ou plus - 2 diurétiques ou plus - plus de 3 psychotropes - 1 benzodiazépine à demi-vie longue - 2 benzodiazépines ou plus - 2 AINS ou plus - 1 vasodilatateur cérébral - 1 neuroleptique associé à un anticholinestérasique ou mémantine.

** Liste établie par la faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry : cf annexe 5

N/O = Non/Oui

NA = Non Applicable

NSP = Ne Sait Pas

b. Analyse multivariée

2 variables étaient identifiées comme facteurs de risque indépendants d'avoir un critère STOPP-AT :

- le nombre de médicaments sur l'ordonnance constituait un risque net et croissant

d'avoir un critère STOPP-AT, avec un OR progressivement ascendant entre les classes [5 à 7 médicaments] et plus de 10 médicaments, passant de 5,5 (IC [1,66-19,08]) à 24 (IC [7,55-78,38]), $p < 0,0001$.

- un **antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie** était associé significativement à la présence d'un critère STOPP-AT avec un OR de 2 (IC [1,26-3,95]), $p = 0,007$.

Tableau 7.2 : Facteurs associés aux PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères STOPP v2 (misuse et overuse) – analyse multivariée

| Variables | Association à au moins 1 STOPP-AT (OR) | IC | P |
|---|--|----------------|---------|
| Nombre de médicaments | | | |
| 5 à 7 | 5,63 | [1,66 - 19,08] | |
| 7 à 10 | 15,43 | [4,78 - 49,77] | |
| > 10 | 24,33 | [7,55 - 78.38] | <0,0001 |
| Antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie | 2,23 | [1,26 - 3,95] | 0,007 |

2. Underuse

a. Analyse univariée

Un seul facteur associé ressortait de l'analyse.

Lorsque l'ordonnance comportait la précision de la durée du traitement, on diminuait la fréquence de la présence d'au moins un critère START-AT (de 16% à 11%, $p = 0,0488$).

L'âge (notamment le grand âge), l'observance, la notion d'aide ou non à la gestion du traitement, la tendance à l'automédication, la situation géographique, les autres caractéristiques rédactionnelles de l'ordonnance, les autres outils d'identification de PMSO n'étaient pas associés avec la présence d'au moins un critère START-AT.

Tableau 8: Facteurs associés aux PMSO dans la classe des anti-thrombotiques selon les critères START v2 (underuse) – analyse univariée – N=1178

| Variables étudiées | Pas de START-AT | Au moins 1 START-AT | P |
|---|-----------------|---------------------|------|
| <u>Caractéristiques des patients :</u> | | | |
| <u>Âge :</u> | | | |
| Âge (absolu) | 82,73 ans | 83,13 ans | 0,42 |
| Âge par classe | | | |
| [75-80] ans | 88,80% | 11,20% | |
|] 80-90] ans | 88,60% | 11,40% | |
| > 90 ans | 84,00% | 16,00% | 0,35 |
| <u>Situation de vie :</u> | | | |
| <u>Aides à la gestion du traitement (N = 1162 // NA 16)</u> | | | |
| Aide N/O | 88,2% / 88,6% | 11,8% / 11,4% | 0,83 |
| Si aide : | | | |

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|
| Conjoint | 90,40% | 9,60% | |
| Famille | 86,80% | 13,20% | |
| Professionnel | 87,40% | 12,60% | 0,73 |
| Situation géographique : | | | |
| Paris | 87,90% | 12,10% | |
| Ile-de-France hors Paris | 88,70% | 11,30% | |
| Hors Ile-de-France | 83,60% | 16,40% | 0,44 |
| Auto-gestion du traitement : | | | |
| Automédication N/O | 88,1% / 88,9% | 11,9% / 11,1% | 0,73 |
| Observance : score de Girerd 0 / ≥1 (N=1164 // NA 14) | 90,6% / 87,4% | 9,4% / 10,6% | 0,14 |
| Antécédent d'hospitalisation : | | | |
| Pour chute N/O (N=1173 avec NSP 21 // NA 3) | 88,9% / 85,7% | 11,1% / 14,3% | 0,34 |
| Pour iatrogénicité N/O (N=1054 // NA 124) | 87,5% / 92,4% | 12,5% / 7,6% | 0,24 |
| Caractéristiques de l'ordonnance : | | | |
| Nombre de médicaments : | | | |
| Nombre de médicaments (absolu) | 7,77 | 7,67 | 0,78 |
| Nombre de médicaments par classe | | | |
| < 5 | 87,20% | 12,80% | |
| [5-7[| 86,30% | 13,70% | |
| [7-10[| 90,40% | 9,60% | |
| ≥ 10 | 87,90% | 12,10% | 0,49 |
| Nombre de molécules (absolu) | | | |
| Nombre de molécules par classe | 8,87 | 8,89 | 0,95 |
| < 5 | 88,00% | 12,00% | |
| [5-7[| 86,80% | 13,20% | |
| [7-10[| 88,70% | 11,30% | |
| ≥ 10 | 88,70% | 11,30% | 0,89 |
| Qualité de rédaction de l'ordonnance : | | | |
| Âge/DDN mentionné(s) N/O (N=1174 // NA 4) | 87,7% / 89,8% | 12,3% / 10,2% | 0,35 |
| Prescription en DCI N/O (N=1172 // NA 6) | 88,1% / 88,5% | 11,9% / 11,5% | 0,84 |
| Précision de la durée du traitement N/O (N=1177 // NA 1) | 84,3% / 89,1% | 15,7% / 10,9% | 0,048 8 |
| Précision sur répartition des prises dans la journée N/O (N=1172 // NA 6) | 88,5% / 87,8% | 11,5% / 12,2% | 0,75 |
| Ordonnance structurée par pathologie N/O (N=1166//NA 12) | 88,7% / 87,9% | 11,3% / 12,1% | 0,69 |
| PMSO hors Stopp&Start | | | |
| Liste de Laroche N/O | 89,3% / 87,1% | 10,7% / 12,9% | 0,24 |
| Référentiel IPC-PMSA/HAS* N/O | 88,7% / 87,1% | 11,3% / 12,9% | 0,46 |
| Médicaments à risque de chute** N/O | 87% / 88,3% | 13% / 11,7% | 0,73 |
| Toute PMSO hors Stopp&Start-AT N/O | 85,2% / 88,4% | 14,8% / 11,6% | 0,45 |

* Présence, sur une même ordonnance de : 4 anti-hypertenseurs ou plus - 2 diurétiques ou plus - plus de 3 psychotropes - 1 benzodiazépine à demi-vie longue - 2 benzodiazépines ou plus - 2 AINS ou plus - 1 vasodilatateur cérébral - 1 neuroleptique associé à un anticholinestérasique ou mémantine.

** Liste établie par la faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry : cf annexe 5

N/O = Non/Oui
NA = Non Applicable
NSP = Ne Sait Pas

b. Analyse multivariée

Non réalisée car non nécessaire.

Discussion

Notre étude a montré que 20% des ordonnances de médecins généralistes pour des personnes âgées de 75 ans et plus venant chercher seule leurs médicaments en officine, présentaient au moins un critère STOPP-AT, témoignant d'une mise et/ou overuse dans la classe des anti-thrombotiques. Cela correspondait à 35% des ordonnances comportant au moins un AT dans cette population. Le critère STOPP le plus fréquemment retrouvé était la présence d'AT malgré un risque hémorragique significatif (15% des ordonnances, et 27% des ordonnances comportant au moins un AT).

Près de 12 % des ordonnances présentaient un critère START-AT signant un potentiel underuse dans la classe des anti-thrombotiques. Celui-ci était dominé par l'absence de prescription d'AT en cas de troubles du rythme cardiaque (9% des patients présentaient cet underuse dans la population étudiée, soit 33,5% des patients déclarant être atteints de troubles du rythme cardiaque).

En matière de mise et overuse des AT, les facteurs associés identifiés étaient la polymédication à partir de 5 médicaments, avec un risque progressivement croissant de critère STOPP-AT suivant le plus grand nombre de médicaments sur une même ordonnance ; et un antécédent d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux.

La mention de la durée du traitement sur l'ordonnance était quant à elle associée à une moindre fréquence de critère START-AT.

Représentativité de notre échantillon : commentaire sur les données descriptives de la population de l'étude.

Concernant le ratio hommes-femmes de notre échantillon : est en cohérence avec les données démographiques françaises de l'INSEE les plus récentes concernant cette catégorie d'âge (pour les 75 ans et plus, au 1^{er} janvier 2016 en France métropolitaine : hommes 42,7%, femmes 57,3% - versus respectivement 41,2% et 58,8% dans notre étude) (51).

Concernant les antécédents décrits : les chiffres de prévalence à l'échelle nationale ne sont pas aisés à trouver dans cette catégorie de population, pourtant reconnue comme la plus

exposée aux pathologies cardio-vasculaires et à la MTEV, l'âge étant un facteur de risque indépendant de développer ces maladies. Les données de l'IRDES (52) sur la répartition par âge des ALD en 2014, croisées avec celles de l'INSEE, en permettent une estimation qui retrouve les chiffres suivants chez les 75 ans et plus :

- En France métropolitaine : AVC sévères et invalidants 3%, contre 15,5% tout AVC confondus dans le BEH 2012 (53) dans cette catégorie d'âge – 18% de « troubles veineux » - artériopathie 4% - troubles du rythme cardiaque et cardiopathie 9% - cardiopathie coronarienne 8%
- En Ile-de-France : AVC sévères et invalidants 5,5% – la donnée « troubles veineux » est indisponible pour la région - artériopathie 3,5 % - troubles du rythme cardiaque et cardiopathie 11% - cardiopathie coronarienne 9%

Ainsi notre population est-elle plutôt plus fréquemment touchée par l'AVC (7%). Mais comme il s'agit d'une population autonome, en capacité de se déplacer en officine et se procurer son traitement, il s'agit vraisemblablement d'AVC moins sévères et/ou comportant moins de séquelles motrices et cognitives – autrement dit, des AVC probablement sous-déclarés en ALD. La mention « troubles veineux », pouvant inclure indifféremment MTEV et insuffisance veineuse chronique, est trop vague pour être comparée avec notre échantillon, et les chiffres en population gériatrique sont mal connus et probablement sous-estimés (54).

Avec 4.6% d'AOMI rapportée, notre échantillon se rapproche des chiffres de la population générale.

Les patients de notre série rapportent en revanche 3 fois plus de troubles du rythme qu'en population française, et plus de 2 fois plus qu'en population francilienne. Cependant, les troubles du rythme équilibrés, non invalidants et suivis en soins primaires ne sont pas toujours déclarés en ALD, ce qui peut expliquer ce différentiel.

Enfin, notre échantillon rapporte une proportion de cardiopathie ischémique en cohérence avec les chiffres nationaux et franciliens.

Concernant la description des ordonnances : le nombre moyen de lignes par ordonnance est de 7,74. D'autres séries françaises réalisées sur des échantillons de patients de 75 ans et plus, en milieu ambulatoire comme en milieu hospitalier, rapportent des ordonnances dont le nombre de lignes est proche de celui de notre étude : Andro, à l'entrée en unité de gériatrie

aigüe (Brest 2012) note une moyenne de 6,8 médicaments/ordonnance (55) ; Fauchais, à l'admission aux urgences (Limoges 2012), en comptabilise 6 +/- 2,9 (8) ; quatre petites séries issues de récentes thèses notifient en moyenne : 8,3 médicaments/ordonnance en ambulatoire (Grenoble 2012) (30), 8 en unité de gériatrie aigüe versus 3,7 en ambulatoire (Grenoble 2012) (43) ; 5 en ambulatoire (Val d'Oise 2012) (56), 8 à 9 médicaments par ordonnances en médecine générale (Île-de-France 2016) (35). Comparés avec les données des rapports nationaux d'économie de santé, ces éléments sont cohérents avec les chiffres publiés dans la synthèse des "Comptes nationaux de santé 2012 » par la DREES (57), mais pas avec ceux de la vaste étude réalisée par l'IRDES et publiée en décembre 2014 concernant la polymédication du sujet âgé (58). Plusieurs indicateurs de polymédications y ont été étudiés à partir d'ordonnances de médecins généralistes recrutés partout en France, en comptabilisant le médicament par molécule et non par ligne - dont un (polymédication simultanée, un jour au hasard) était proche de notre mode de recueil. Selon cet indicateur, 23% des 75 ans et plus recevaient 5 médicaments et plus (vs 89% dans notre étude), 5% 10 médicaments et plus (vs 39% dans notre série). A noter cependant que cette étude excluait des comptes l'homéopathie, la phytothérapie et les topiques – ce qui peut au moins en partie expliquer cet écart avec notre population et avec les données de la DREES.

Aucune des séries issues de la littérature ne mentionnent le nombre de molécules par ordonnance. Seul le rapport IRDES 2014 fait usage, comme notre étude, du code ATC pour comptabiliser le nombre de molécules prescrites.

Concernant la consommation d'anti-thrombotiques :

- ACO : le rapport CNAMTS 2014 (11) évoque 13,7% de patients de 65 ans et plus sous ACO. Notre étude, chez des sujets plus âgés, en retrouve 18,6%, ce qui est logique dans la mesure où la consommation d'ACO augmente avec l'âge et que notre population est plus âgée. La part des AOD dans la consommation globale des ACO est progressivement croissante, rapportée à 30% en 2013, ce qui dans notre étude donnerait 5,6% de patients sous AOD. Ainsi notre population, à 5,9% sous AOD, semble-t-elle représentative de la population générale sur ce point. De même, un rapport de l'ANSM sur le bon usage des AVK en 2012 (59) rapporte une consommation d'AVK de 12% parmi les sujets de 75 ans et plus, versus 12,73% dans notre étude.

- AAP : la consommation des AAP n'est pas décrite dans les observatoires nationaux comme peut l'être celle des ACO. 40% de notre population consomme des AAP ; dont une grande majorité (33,6%) de l'aspirine < 160 mg. Aucune des séries françaises citées plus haut ne détaille ce point, à l'exception de celle de Fauchais (8), dont l'échantillon admis aux urgences est à 31% sous AAP, sans détail concernant l'aspirine. Des variations régionales de pratiques de prescription, des différences de définition de la classe des AAP (avec dans notre série une possible surévaluation du fait de la limite supérieure à 500 mg du sous-groupe d'AAP « Aspirine [160-500 mg] » - cf Méthologie), pourraient au moins partiellement expliquer ce différentiel.

Concernant les PMSO selon les autres outils (Laroche, IPC de la HAS, liste de médicaments inducteurs de chute) : on notera que les PMSO, toutes classes thérapeutiques confondues, sont fréquentes. Dans notre série, 50% des ordonnances contiennent un médicament de la liste de Laroche. 25 à 30% des ordonnances comportent une alerte iatrogène de la HAS. Enfin, la quasi-totalité des ordonnances comportent des médicaments réputés à risque de chute pour le sujet âgé, y compris celles des patients rapportant une hospitalisation liée à une chute. Chez ces derniers, 96% des ordonnances contiennent, malgré cet antécédent, une substance potentiellement inductrice de chute.

Ces résultats sont globalement plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature. Une série réalisée à Perpignan analysant des ordonnances de sortie selon les IPC de la HAS en neurochirurgie et en médecine interne décrit 2% de PMSO selon la HAS (60). Une autre réalisée dans un SSR universitaire du Val d'Oise rapporte 41% de PMSO selon les critères du PMSA de la HAS (61). Une série effectuée dans le cadre d'une thèse objective une moyenne de 39% de PMI selon la Liste de Laroche à l'admission dans une unité de gériatrie aigüe du Val-de-Marne chez les 75 ans et plus (62). Dans une très large série suédoise de 2008 chez des patients institutionnalisés de 65 ans et plus dans laquelle ont été recherchées les PMSO selon Laroche, Priscus, Beers, le Swedish National Board of Health and Welfare et Norgesp, 19% des patients ont un critère de Laroche, 37,5% au moins 1 PMSO selon l'un des 5 outils (63). Une étude espagnole analyse des ordonnances dans trois secteurs (hospitalisation, soins primaires, urgences) selon Beers, STOPP/START, MAI et retrouve en ambulatoire respectivement 36%, 41% et 52% de PMSO (64).

Vis-à-vis de la problématique particulière du sujet âgé chuteur, une série belge réalisée en soins primaires chez les 65 ans et plus relève 2,5% de chutes, dont 49% attribuées à une cause médicamenteuse (polymédication et/ou psychotrope notamment) (65). Un rapport INPES de 2005 rapporte en France 30% de sujets âgés chuteurs, et 1,25% d'hospitalisation liée à une chute chez les 65 ans et plus (66). La thèse sus-citée évaluant les PMI selon la liste de Laroche chez les sujets chuteurs retrouve un lien significatif de survenue de chute avec les anticholinergiques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les neuroleptiques (sauf olanzapine et risperidone) et les benzodiazépines et apparentés en cas de démence, mais pas avec les autres classes médicamenteuses listées comme potentiellement inadaptées par Laroche. Dans ce manuscrit ont été soulignés l'intérêt et les barrières existantes à la déprescription, sans évoquer ni évaluer son efficacité objective (62). Enfin, malgré la prudence à apporter dans la comparaison du fait de milieux de soin et de populations d'âge différents, on peut ici citer un résultat notable issu d'une étude israélienne comparant les PMSO selon STOPP&START à l'admission et à la sortie d'un service de médecine gériatrique aigüe chez des patients de 65 ans et plus : un antécédent de chute augmentait chez les patients admis le risque que leur ordonnance comporte à leur sortie davantage de misuse-overuse selon STOPP (40).

Ceci attire plusieurs réflexions.

La première est que notre population, comme nous l'avons exposé en introduction de ce travail, est une population âgée autonome suivie en soins primaires, ayant peu fait l'objet d'études. Les chiffres retrouvés sont hospitaliers pour la plupart, et souvent sur une population plus jeune (65 ans et plus), ce qui rend toute comparaison sujette à caution.

La seconde est que, quel que soit l'outil utilisé et quel que soit le secteur où est réalisée l'analyse, le constat est le même : la prescription médicamenteuse du patient âgé comporte de très fréquentes prescriptions potentiellement inappropriées, qu'il convient de repérer, d'analyser et de corriger si tant est que le caractère inapproprié soit confirmé. Ainsi 30% des PMSO repérées dans un service de médecine interne strasbourgeois ne seront volontairement pas corrigées au vu du contexte clinique global (67). Concernant la question des chutes relatives aux PMSO, les résultats sont controversés : si deux équipes (68) (69) à l'instar des recommandations officielles de la HAS, mettent en évidence l'idée inverse en particulier

autour de la polymédication et de la classe thérapeutique des psychotropes, une récente étude néerlandaise montre que la déprescription systématique des médicaments potentiellement inducteurs de chute ne fait pas la preuve de son efficacité sur la réduction des chutes (70). Ainsi la persistance de PMSO de la liste des inducteurs de chutes malgré un antécédent d'hospitalisation pour chute ne semble-t-elle pas systématiquement une erreur ; en tout état de cause est-il, en l'absence de précision concernant les éléments cliniques et la nature du traitement potentiellement inapproprié laissé sur l'ordonnance, difficile d'en juger. Ceci souligne d'une part l'extrême difficulté d'évaluation de la balance bénéfice-risque chez la personne âgée, d'autre part les limites de l'utilisation des outils d'évaluation standardisés des potentielles PMSO hors du contexte d'évaluation clinique, que seul(s) le(s) prescripteur(s) du patient maîtrise(nt). Ceux-ci ne peuvent constituer que des alertes, et n'ont pas vocation à se substituer à l'expérience clinique et thérapeutique, et à la connaissance et l'évaluation de l'individu patient par son(ses) médecin(s).

Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature : PMSO selon les critères STOPP-AT et START-AT, facteurs associés.

Misuse/overuse et underuse - Il est difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature dans la mesure où l'étude des PMSO chez le sujet âgé spécifiquement dans la classe des anti-thrombotiques est inédite, que cela soit avec l'outil STOPP/START ou avec d'autres outils de revue d'ordonnance ; et que les études des PMSO en milieu ambulatoire sont rares, en particulier avec la version 2 de STOPP/START. Les quelques séries disponibles portant sur les PMSO selon l'outil STOPP/START (version 1 ou 2) en soins primaires produisent des chiffres assez variables.

Ainsi, concernant le misuse/overuse (critères STOPP-AT), une thèse très récemment soutenue, reposant sur le recrutement de patients de 75 ans et plus par les médecins généralistes prescripteurs de la Société Française de Médecine Générale en Ile-de-France, dont les ordonnances ont été révisées avec l'outil STOPP/START v2, rapporte environ 25% d'ordonnances comportant au moins 1 critère STOPP-AT. Il est intéressant de noter que les résultats de cette thèse, qui a analysé les ordonnances avec l'ensemble de l'outil STOPP/START v2, objective dans les 5 critères STOPP les plus fréquemment retrouvés la présence d'un AAP dans un contexte de risque hémorragique majeur (35) : ainsi la prépondérance de ce critère,

si ce n'est en France, du moins en Ile-de-France, pourrait-elle faire l'objet d'un rappel ciblé des recommandations auprès des prescripteurs. Il n'existe pas d'autres études françaises utilisant l'outil STOPP/START (quelle qu'en soit la version, 1 ou 2) pour l'analyse des PMSO en milieu ambulatoire hors EHPAD. Une autre étude française faisant l'objet d'une thèse explore les PMSO selon l'outil STOPP en ambulatoire, mais elle ne détaille pas les critères STOPP retrouvés : elle ne permet pas l'analyse des critères STOPP-AT et la comparaison avec nos résultats (30). Toutes les autres études françaises publiées faisant usage de l'outil STOPP&START sont réalisées, soit en institution, soit en milieu hospitalier.

Si l'évaluation des PMSO par l'outil STOPP/START s'internationalise au-delà des frontières européennes, particulièrement depuis 2015, les études restent malgré tout rares en milieu ambulatoire. Les quelques séries existantes présentent les résultats suivants.

En Europe, l'équipe irlandaise d'O'Mahony a environ 1% (14/1329) de critères STOPP-AT sur sa série ambulatoire de 2009, soit 5% (14/284) des patients ayant au moins 1 critère STOPP, et 4% (14/346) des PMSO identifiées (44). Cette analyse est effectuée dans 3 centres de soins primaires, avec à disposition l'ensemble des éléments du dossier médical. L'analyse est effectuée selon la version 1 des critères (moins de critères STOPP-AT que dans la version 2), après expertise pluridisciplinaire (médecins généralistes et gériatres, et pharmaciens) des dossiers, et chez des patients plus jeunes (65 ans et plus). Ces résultats confrontés à ceux de notre étude vont dans le sens de ceux de l'étude de la même équipe irlandaise, déjà cités précédemment, selon laquelle il existe une surévaluation des critères STOPP en l'absence de critères cliniques (71). La précision des caractéristiques cliniques de notre population étant, comme nous le reverrons ultérieurement, la principale limite de notre étude, la très haute précision de ces mêmes éléments étudiés en consensus d'experts dans cette étude pourrait être en partie une explication à cette différence de résultats.

Une équipe espagnole retrouve en 2013, dans une population ambulatoire de 64 ans et plus recrutée dans 4 centres de soins primaires barcelonais, 18,5% de critères STOPP-AT (79/427). Dans cette étude, le misuse/overuse des AAP et des ACO domine largement en fréquence les autres classes thérapeutiques identifiées selon l'outil STOPP v1, concernant respectivement 42% et 16,5% de l'échantillon. Ainsi, malgré un âge moyen (77 ans) inférieur à notre échantillon, retrouve-t-on ici des chiffres assez proches des nôtres. Ceci s'explique sans doute par un critère d'inclusion au nombre de médicaments par ordonnance (≥ 5

médicaments/ordonnance), la polymédication étant un classique facteur de risque de PMSO (cf infra) (45).

L'équipe serbe de Kovasovic obtient, en 2014 dans une population de sujets âgés de 65 ans et plus, ambulatoire, recrutée en officine, disposant après inclusion du dossier médical du patient, 6% (31/509) d'ordonnances comportant au moins 1 critère STOPP-AT, lesquels représentent 22% (31/139) des patients ayant au moins 1 critère STOPP-AT, et 19% (31/164) du total des critères STOPP rapportés. Parmi les critères STOPP et STOPP-AT les plus fréquemment rapportés dans l'échantillon, figure le mésusage de l'aspirine (80,5% (25/31) des critères STOPP-AT, et 15% des critères STOPP globaux) (47). Comme pour la série d'O'Mahony, ces différences peuvent s'expliquer, outre le critère géographique, par une population plus jeune, et une analyse reposant sur la version 1 des critères STOPP, avec des éléments cliniques plus précis ; mais l'ensemble a l'intérêt de souligner la présence remarquable des AT parmi les PMSO identifiées.

Hors Europe, l'équipe brésilienne d'Oliveira (48) décrit en 2014 dans une population de soins primaires âgée de 60 ans et plus (NB pour mémoire : cet âge étant, d'après les auteurs, considéré au Brésil comme l'équivalent physiologique des 65 ans et plus des pays les plus aisés) 18,3% (26/142) de mésusage de l'aspirine. Le détail des critères STOPP identifiés n'est pas disponible, aucun AT n'apparaît dans le tableau présentant les plus fréquents. Ce résultat est, malgré les différences d'âge, de pays et de pratique médicale, le plus proche du nôtre. Dans cette étude comme dans la nôtre, le recueil des données cliniques s'est fait par l'interrogatoire des patients et non celui de leur dossier médical.

Ceci montre qu'il semble y avoir globalement moins de misuse-overuse des AT dans les populations plus jeunes (moins exposées à cette classe thérapeutique), que l'absence de disponibilité du dossier médical paraît le surévaluer, et sans doute que la version 1 de l'outil STOPP/START la sous-évalue ; enfin, qu'il faudrait d'autres études centrées sur le misuse-overuse des AT, en particulier selon la version 2 de l'outil, pour pouvoir réellement mesurer leur fréquence en France d'une part et à l'échelle internationale d'autre part.

Concernant l'underuse (critères START-AT), les résultats de notre étude concordent avec la littérature. En Europe, deux des études sus-citées (Irlande (44) et Serbie (47)) en retrouvent

environ 10%, ce qui est peu éloigné de notre résultat. L'étude portugaise de Filomena en comptabilise de 6,5% (27/427) à 24% (92/427) si l'on compte le critère START-AT v1 supprimé de la version 2 (AAP et prévention cardio-vasculaire primaire chez le patient diabétique), et note, comme pour le misuse-overuse sur cet échantillon, une prédominance des AT parmi les PMSO identifiées comme underuse (36% d'AAP et 15,5% d'ACO).

On peut également ici noter qu'une seconde étude serbe ayant pour objet l'identification des facteurs de risque de PMSO selon STOPP/START v1 dans une population ambulatoire de 65 ans et plus recrutée dans un centre de soins primaires, avec interview des patients et consultation de leur dossier médical, note parmi les PMSO les plus fréquentes l'underuse des AAP en cas d'artériopathie connue (15,5%), ce qui est trois fois plus que dans notre échantillon, et vraisemblablement partiellement en rapport avec des habitudes de prescription différentes (72).

La présentation des résultats de l'unique étude française comparable à la nôtre (35) ne permet pas de dissocier de l'ensemble les critères START-AT mais l'on peut noter que ceux-ci n'apparaissent pas parmi les 5 critères START les plus fréquemment rapportés.

| 1er auteur, date | Population | Pays/région ou ville ; secteur de soins | Disponibilité du dossier médical | STOPP -AT (%) | START-AT (%) | Version de STOPP/START |
|----------------------------|-----------------------|---|---|----------------------|---------------------|-------------------------------|
| | 75 ans et plus | France/Ile-de-France ; officines | non | 20 | 12 | 2 |
| Frey Geoffret, 2016 | 75 ans et plus | France/Ile-de-France ; médecins généralistes (SFMG) | oui | 25 | - | 2 |
| Charvet, 2012 | 75 ans et plus | France/Grenoble ; médecins généralistes | oui | - | - | 1 |
| O'Mahony, 2009 | 65 ans et plus | Irlande ; centres de soins primaires | oui | 1 | 10 | 1 |
| Filomena, 2013 | 64 ans et plus | Portugal/Barcelone ; centres de soins primaires | oui | 18,4 | - | 1 |
| Kovasovic, 2014 | 65 ans et plus | Serbie ; officines | oui | 6 | 10 | 1 |
| Oliveira, 2014 | 60 ans et plus | Brésil ; centres de soins primaires | non | 18,3 (a) | 6,5(b) | 1 |
| Projovic, 2016 | 65 ans et plus | Serbie ; centres de soins primaires | oui | - | 15,5 (c) | 1 |

| | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------------|------------|-----------|-----------|----------|
| Getachew, 65 ans et plus | 2016 (d) | Ethiopie ; CHU | oui | 25 | 23 | 2 |
| Résultats de notre étude | | | | | | |
| * seuls les résultats concernant les AT sont ici présentés | | | | | | |
| (a) Aspirine seule | | | | | | |
| (b) en excluant le critère Start v1 éliminé de la v2 (AAP en prévention primaire chez le patient diabétique) - 24% avec ce critère | | | | | | |
| (c) critère Start 2 seul | | | | | | |
| (d) étude en milieu hospitalier ici citée car unique étude portant sur les PMSO-AT selon STOPP/START | | | | | | |

Facteurs retrouvés associés à la présence d'un critère STOPP-AT

Polymédication - La quasi-totalité des études sur les prescriptions médicamenteuses inappropriées chez le sujet âgé objectivent un lien entre poly-médication et augmentation du risque d'erreur médicamenteuse (à titre d'exemples, selon l'outil STOPP/START en soins primaires : (72) (47) (44) (48) (46)). Il est intéressant de noter que l'étude selon un outil donné d'une classe thérapeutique particulière (les AT) ne fait pas exception. Est confirmée la nécessité d'une vigilance accrue chez les patients dont l'ordonnance comporte plus de 5 médicaments lors de la primo-prescription ou le renouvellement de prescription d'un ACO ou d'un AAP. On pourrait ici suggérer une revue d'ordonnance systématique lorsque ces situations se présentent.

Antécédent d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux - Ce résultat est inédit et préoccupant – en effet, il signifie qu'une hospitalisation pour EI ne semble pas avoir été l'occasion d'une optimisation du traitement, en tout cas pas du traitement par AT. Il est à noter que la fréquence des hospitalisations liées à la iatrogénie est mesurée à 6% dans notre étude, soit la fréquence de la population générale, contre 20% chez les plus de 80 ans d'après les études de Pirmohamed (2004) (2) et Budnitz (2011) (3). Ainsi ce résultat a-t-il d'autant plus de force que notre étude sous-estime vraisemblablement ce facteur, quantifié par l'interrogatoire du patient et non la consultation de son dossier médical, et marqué par une proportion non négligeable de données manquantes. Ainsi, un antécédent d'effet indésirable médicamenteux grave reconnu doit-il rendre le prescripteur particulièrement vigilant.

Quelques nuances s'imposent cependant : comme nous l'avons vu plus haut, l'identification d'une PMSO par un outil standardisé n'indique pas systématiquement sa déprescription (67), l'histoire clinique du patient et l'expertise du prescripteur surpassant l'outil dans l'analyse thérapeutique. Ainsi la PMSO peut-elle persister sur l'ordonnance après une hospitalisation, cela même si cette hospitalisation avait une cause médicamenteuse. Les AT ne font

vraisemblablement pas exception. Dans l'idéal, ceci indiquerait de fait, en particulier en vue d'une reprise en main optimale du dossier par le médecin traitant au retour à domicile du patient, une mention dans le courrier de sortie attestant de l'analyse de l'ordonnance, et justifiant la poursuite de potentielles PMSO. Ce que notre étude pourrait alors suggérer en terme de recommandation pratique, c'est que, si ce n'est pas le cas, alors le médecin traitant doit-il supposer par défaut que cela n'a pas été fait et faire systématiquement ce travail lui-même lorsqu'il revoit un patient gériatrique à son retour à domicile après une hospitalisation, a fortiori si celle-ci était de cause médicamenteuse.

Autres facteurs retrouvés associés dans l'analyse univariée : âge entre 80 et 90 ans, défaut d'observance selon le score de Girerd, présence de PMSO définies par d'autres outils, structuration de l'ordonnance par domaine pathologique - Ces facteurs ne sont plus retrouvés comme significativement associés à la présence d'un critère STOPP-AT dans l'analyse multivariée car probablement associés à la polymédication : la tranche d'âge 80-90 ans est la plus soumise à la polymédication (73), l'observance est classiquement moins bonne chez les patients polymédiqués (74) (75) et, comme nous l'avons développé plus haut, les PMSO sont statistiquement fréquemment associés au nombre de lignes sur l'ordonnance.

Il est intéressant de noter que la structuration par domaine pathologique paraissait, en analyse univariée, « protectrice » de la présence de critères STOPP-AT. Là encore, ce résultat paraît lié au nombre de molécules/lignes de prescription. En effet, moins il y a de molécules ou de lignes sur l'ordonnance, plus la structuration par domaine pathologique peut apparaître sans réelle volonté du prescripteur.

Facteur associé retrouvé associé à la présence d'un critère START-AT

Omission de mention de la durée de traitement – Il s'agit du seul facteur identifié en lien avec la présence d'un critère START-AT. Ce résultat est à la limite de la significativité ($p=0,0488$), et aucun autre critère de qualité de l'ordonnance n'est apparu en lien avec la présence d'un critère START-AT. Ce facteur n'a néanmoins pas à notre connaissance été rapporté dans de précédentes études sur la PMI, et souligne une fois de plus l'intérêt de la rigueur nécessaire à la rédaction de l'ordonnance.

On aurait en revanche pu supposer que la polymédication fût potentiellement pourvoyeuse d'underuse, par soucis de ne pas alourdir encore un traitement déjà conséquent, en particulier au vu des risques que présentent les AT, que cela soit en terme d'EI ou d'interaction médicamenteuse : ce n'est pas le cas dans notre étude. De la même manière, les difficultés d'observance, la présence de médicaments inducteurs de chute, un antécédent d'hospitalisation pour EI, auraient pu faire reculer les prescripteurs face à la nécessité d'un nouveau traitement, et en particulier un traitement aussi potentiellement dangereux qu'un AT. Notre étude n'a pas permis d'étayer ces hypothèses.

Forces et limites de l'étude

Forces de l'étude - Cette étude comporte plusieurs points forts.

Son effectif de 1178 patients, son caractère prospectif, son organisation multicentrique, avec 75 centres investigateurs répartis dans 11 départements français (dont 8 en Ile de France) permet de supposer une bonne représentativité de la population gériatrique francilienne des plus de 75 ans autonomes et suivis en médecine générale. De plus, grâce au caractère formatif et obligatoire pour les étudiants investigateurs du recueil des données et au formulaire informatisé de recueil comportant des entrées bloquantes pour la poursuite du questionnaire, le taux de données manquantes est relativement faible (entre 0 et 1,5% sur les données concernant la population). Seules les variables « antécédent d'hospitalisation pour effet indésirable », et « ulcère gastroduodéal » – ont eu des taux de données manquantes plus importants, respectivement 8% et 10% de NA. Ceci s'explique probablement pour l'hospitalisation liée à la iatrogénie par le manque d'informations communiquées au patient ou un biais de mémorisation. La variable « ulcère » quant à elle exigeait le recueil de deux données cliniques anamnestiques potentiellement difficiles à faire restituer par les patients : réalisation d'une fibroscopie et présence d'un ulcère à la fibroscopie.

Comme indiqué plus haut, il s'agit à notre connaissance de la seule étude décrivant la prescription en dissociant nombre de lignes et nombre de molécules – ce qui permet de préciser de façon inédite la notion de polymédication et son lien avec la PMSO.

Enfin, elle s'inscrit dans la liste encore très limitée des études faisant usage de la version 2 de l'outil STOPP/START pour l'évaluation des PMSO.

Limites de l'étude - Il existe cependant également des limites et des biais potentiels.

Les centres investigateurs sont des officines impliquées dans la formation des étudiants en fin de cursus de pharmacie, et volontaire pour la réalisation de l'étude. Elles sont de plus pour l'essentielle situées en Ile de France. L'absence de randomisation des officines ainsi que leur localisation essentiellement ciblée sur l'Île-de-France restreint la représentativité de la population étudiée. De plus, nous ne disposons pas de données relatives aux éventuels refus des patients éligibles d'être inclus dans l'étude, ni sur le nombre, ni sur le(s) motif(s).

Les patients ont été inclus en fonction de la disponibilité de l'étudiant investigateur, sans randomisation ni aveugle. Les inclusions ont vraisemblablement dépendu de l'activité de l'officine au moment où un patient éligible s'y présentait, des obligations liées aux échéances universitaires, de la subjectivité de l'étudiant. Les étudiants étaient dans l'obligation de rapporter au moins 15 questionnaires, sans limite supérieure. L'absence de randomisation des patients inclus a pu entraîner un biais de sélection. L'analyse de la provenance des ordonnances ne montre cependant pas d'inadéquation entre le nombre d'investigateurs et le nombre de questionnaire recueillis : le recueil de données a été plutôt harmonieux entre les centres. De plus, le nombre moyen de lignes par ordonnance dans notre étude (aux alentours de 7) est cohérent avec les données des personnes âgées de 75 ans et plus publiées par la DREES dans la synthèse des « Comptes nationaux de santé 2012 ».

La fiabilité et la précision des données recueillies peuvent également être critiquées. Il s'agit de données cliniques collectées par des investigateurs avertis mais non cliniciens de formation, juniors dans leur domaine, non nécessairement formés à l'interrogatoire des patients, sans doute limités par le temps du fait du caractère non programmé du recueil de données, soumis aux contraintes du comptoir officinal, en terme notamment de gestion de la file active des patients.

Par ailleurs, ces données sont rapportées par les patients. Imprécision, omissions volontaires ou non de leurs antécédents médicaux, de la gestion de leur traitement ne peuvent être écartés dans l'interprétation des résultats de l'étude.

Certaines variables n'ont notamment pas pu être recueillies selon un degré de précision optimal au regard des critères cliniques STOPP/START (par exemple, la variable « troubles de rythme cardiaque » a évalué la fréquence de la FA ; la variable « ulcère gastro-duodéal » a regroupé 2 questions visant à fiabiliser l'information, « antécédent de fibroscopie gastrique »

ET « ulcère gastrique » ; la donnée « HTA sévère incontrôlée » a été évaluée à travers le nombre d'antihypertenseurs prescrits ; etc – cf paragraphe Matériel et Méthode).

De même, le recueil de la créatininémie et le calcul de la clairance des patients inclus n'étaient pas réalisables dans le cadre de l'organisation de la cohorte PREMAGE 4. Nous avons ainsi dû renoncer à l'exploration de 2 critères STOPP de la section E concernant AOD et fonction rénale [- 2. Direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) if eGFR < 30 ml/min/1.73m² (risk of bleeding) -3. Factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban) if eGFR < 15 ml/min/1.73m² (risk of bleeding)]. Nous n'avons pu obtenir pour ces critères qu'une estimation à travers la question „insuffisance rénale“, soumise à une grande imprécision, une proportion non négligeable de NA et NSP en regard de l'effectif de patients sous AOD. L'échantillon obtenu de patients sous AOD insuffisants rénaux est beaucoup trop faible et n'a pas été inclus dans l'analyse. La disponibilité de la clairance de la créatininémie constitue l'un des axes d'amélioration des futures cohortes du projet PREMAGE, et une problématique régulièrement soulevée par les pharmaciens d'officine dans leur pratique quotidienne.

Ce type de recueil constitue néanmoins un reflet sans doute assez proche de la réalité vécue par les professionnels de santé et les patients au quotidien. Une implication des médecins prescripteurs dans le recueil des données cliniques et paracliniques des patients inclus, comme cela avait été fait par l'équipe de Kovasovic (35) aurait potentiellement permis de diminuer ce possible biais d'information, mais en l'absence de randomisation aurait pu induire un biais de sélection des patients (médecins refusant de participer, sélection plus ou moins volontaire par leur « auteur » des ordonnances soumises à la critique).

Perspectives

L'étude des facteurs associés au misuse/overuse des AT a comparé les patients ayant au moins un critère STOPP-AT à l'ensemble des autres patients ; tout comme pour les facteurs associés à l'underuse (patients avec au moins un critère START-AT versus tous les autres patients). Ceci permet un ciblage « dans la population ambulatoire des 75 ans et plus suffisamment autonomes pour venir chercher leurs traitements en officine par eux-même » des personnes les plus à risque de critères STOPP et START-AT. Des analyses plus fines pourraient être réalisées pour distinguer ce qui diffère entre les patients sous AT de manière appropriée selon les critères STOPP et ceux présentant un critère STOPP-AT. De même, il serait intéressant

d'étudier les facteurs associés à la présence de critère START-AT parmi les patients présentant les pathologies ciblées par ces critères (c'est-à-dire comparer les patients avec un critère START-AT versus les patients avec un AT prescrit de manière approprié, sans critère STOPP ni START). Ces analyses permettraient un ciblage plus précis de la population pouvant bénéficier d'une optimisation de leur traitement anti-thrombotique.

Par ailleurs, en matière d'optimisation des prescriptions en ville, cette étude est originale dans le sens où elle résulte et vise à une collaboration entre médecins de ville et pharmaciens d'officine. Une réflexion commune médecin/pharmacien a en effet concerné toutes les étapes de réalisation de celle-ci : élaboration du design, recueil des données, analyses des résultats. Elle a permis de mettre en lumière les éléments de raisonnement communs aux deux corps de métier au service des mêmes malades (comme l'enjeu que constitue la recherche des erreurs médicamenteuses, l'amélioration des pratiques de prescription et de délivrance des médicaments, l'usage d'outils d'évaluation communs des PMSO), les éléments divergents (absence d'historique médical, limitation des données cliniques pour les pharmaciens), et les éléments qu'il serait utile de mettre systématiquement en commun (âge du patient, dernière créatininémie, dernier poids). Si l'impact de cette démarche sur les PMSO n'a pas été évalué dans le cadre de cette étude, celle-ci a en quelque sorte modélisé une collaboration idéale dans le circuit du médicament, de sa prescription à sa délivrance, en vue de la sécurité du patient. Quoiqu'encore peu mise en œuvre, l'idée est ancienne : il avait déjà été démontré en 1996, alors même que les outils de revue systématique d'ordonnance n'étaient pas encore développés, que les soins pharmaceutiques permettaient une réduction des prescriptions inappropriées chez les patients âgés (76). Le concept avait été repris et élargi à l'idée d'une prise en charge pluri-professionnelle en 2001 par le même auteur (77), puis en 2013 par (78). Après qu'une étude irlandaise de Ryan et O'Mahony (2013) (71) a montré qu'il était nécessaire pour les pharmaciens de disposer d'éléments cliniques pour utiliser efficacement l'outil STOPP/START, l'étude serbe de Kvasovic (47) déjà plusieurs fois citée avait exploré cette possibilité avec succès pour décrire les PMSO en milieu ambulatoire. Notre étude montre que les éléments cliniques apportés par le seul patient sont intéressants et permettent déjà une approche d'une analyse de la prescription selon les critères STOPP/START, mais demeurent insuffisants. Seule une communication plus étroite avec le médecin traitant en vue de

l'obtention de données cliniques (notamment la clairance de la créatininémie) permettrait réellement au pharmacien d'officine d'appliquer les critères STOPP/START, que cela soit pour la classe des AT ici étudiée ou pour les critères globaux. Cette contribution à l'analyse de la prescription par le pharmacien d'officine pourrait être une aide pour le médecin traitant, et correspond bien à l'idée d'un travail collaboratif pluridisciplinaire autour de la personne âgée polypathologique, tel que recommandé actuellement par toutes les instances nationales et internationales (79) (80).

Conclusion

Cette étude collaborative a montré que chez les patients français âgés de 75 ans et plus autonomes, suivis en médecine générale, il existe selon l'outil STOPP v2 20% de misuse et overuse, représentant 27% des ordonnances de patients sous AT, et selon l'outil START v2 plus de 10% d'underuse dans la classe des anti-thrombotiques (AAP et ACO, dont AVK et AOD). Les PMSO les plus fréquentes sont la prescription d'AT malgré un risque hémorragique marqué ; et leur non-prescription dans le cadre d'un trouble du rythme. Ont été identifiés deux facteurs de risque indépendants de misuse et d'overuse des AT : le grand nombre de médicaments par ordonnance, et un antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie. L'underuse des AT était significativement associé à l'omission de la mention de durée du traitement sur l'ordonnance. Ces résultats suggèrent l'utilité de renforcer les recommandations déjà existantes pour les prescripteurs des sujets âgés. Cibler la polymédication tout en évitant l'underuse, en accordant une attention particulière aux patients ayant déjà été hospitalisés pour une cause médicamenteuse, avec une revue systématique et rigoureuse de l'ordonnance lors du retour de l'hôpital, serait susceptible d'améliorer la qualité de prescription des AT et potentiellement leur iatrogénie évitable au sein de la population gériatrique. Ces recommandations de pratique pourraient être partagées par les différents acteurs du milieu ambulatoire travaillant en collaboration, à savoir médecin de soins primaires et pharmacien d'officine référents du même patient.

Les résultats ici obtenus demandent néanmoins à être complétés par des études impliquant d'une part une répartition géographique plus équilibrée de l'échantillon, et comprenant le partage systématique d'une donnée-clé, la fonction rénale des patients concernés par les AT et plus particulièrement par cette nouvelle sous-classe que constituent les AOD. Une étude centrée sur une population de patients gériatriques sous AT, comparant parmi eux les patients ayant des PMSO-AT aux patients sous AT n'en ayant pas, permettrait une analyse plus fine des facteurs favorisant les PMSO-AT. D'autres travaux enfin sont nécessaires pour évaluer si l'utilisation régulière de l'outil STOPP&START par les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine aurait un impact sur la réduction de la iatrogénie évitable liée aux AT.

Bibliographie

1. AUVRET, SERMET. Consommation et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gerontol Soc.* 2002, Vol. 103, 13-27.
2. PIRMOHAMED. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18820 patients. *BMJ.* 2004, Vol. 329, 15-19.
3. BUDNITZ. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New Engl Journal of Medicine.* 2011, Vol. 365.
4. BONNET-ZAMPONI, LEGRAIN. Prescriptions médicamenteuses et iatrogénie chez le sujet âgé. *Traité de Médecine AKOS.* EMC, 2013, Vol. 8(3), 1-9.
5. *Enquête Santé et Protection Sociale.* 2006.
6. GURWITZ. Improving the quality of medication use in elderly patients : a not so simple prescription. *JAMA.* 2002, Vol. 162, 12-26.
7. FERCHICHI. Le bon usage du médicament chez la personne âgée. *La Revue de Médecine Interne.* 2004, 582-590.
8. FAUCHAIS. Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de spot-urgence. *La Revue de Médecine Interne.* 2006, Vol. 27, 375-381.
9. WESTER. Incidence of fatal adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2008, Vol. 65 (4), 573-579.
10. VOGEL. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre et focus sur les AOD. *La Revue de Médecine Interne.* 2015, Vol. 36, 22-30.
11. *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance.* s.l. : ANSM, 2014.
12. GURWITZ. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003, Vol. 289, 1107-1116.
13. KONGKAEW. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy.* 2013, Vol. 33(8), 827- 837.
14. LEGRAIN. *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé.* s.l. : HAS, 2005.
15. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, 1ere édition.* s.l. : Société Française de Pharmacologie Clinique, 2006.
16. ZHAN. Potentially inappropriate medication use in the community dwelling elderly : findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA.* 2001, Vol. 286 (22), 2823-2829.
17. —. Suboptimal prescribing in elderly outpatients : potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *JAGS.* 2005, Vol. 53, 262-267.
18. LAROCHE. Potentially inappropriate medication in the elderly : a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2007, Vol. 63, 725-731.
19. HANLON. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992, Vol. 45 (10), 1045-51.
20. Assessing Care Of Vulnerable Older. [En ligne] <http://www.rand.org/health/projects/acove/about.html>.

21. LEGRAIN. A new multimodal Geriatric Discharge-Planning Intervention to prevent emergency visits and Rehospitalizations of older adults : the Optimization of Medication in Aged Multicenter randomized controlled Trial . *Journal of American Geriatric Society*. 2011, Vol. 59, 2017-28.
22. LEGRAIN, BONNET-ZAMPONI, TUBACH. A new mutlimodal geriatric discharge planing intervention to prevent emergency visits and rehospitalization of older adults : the Optimization of Medication in AGEd Multicenter controlled trial. *JAGS*. 2011, Vol. 59, 2017-2028.
23. LEGRAIN, BONNET-ZAMPONI. Drug related readmission to medical units of older adults discharged from acute geriatric units : results of the Optimization of Medication in AGEd Multicenter randomized controlled trial. *JAGS*. 2013, Vol. 61, 113-121.
24. Identifying Medication that Older adults should avoid or use with caution : the 2012 AGS Updated Beers Criteria. *JAGS*. 2012.
25. O'MAHONY. Stopp&Start criteria : a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine*. 2010, Vol. 1, 45-51.
26. GALLAGHER. STOPP and START : consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther*. 2008, Vol. 46, 72-83.
27. BARRY, GALLAGHER O'MAHONY. Start : an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing*. 2007, Vol. 36, 632-638.
28. PAGE. Prescribing in the hospitalized elderly patients : defining the problem, evaluation tools, possible solutions. *Clin Interv Aging*. 2010, Vol. 5, 75-87.
29. HAMILTON, et al. Potentially Inappropriate Medications defined by STOPP criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. 2011, Vol. 171 (11), 1013-19.
30. CHARVET-CABARET. Optimiser la prescription médicale du sujet âgé en soins primaires : impact de l'utilisation de l'outil Stopp sur les prescriptions médicamenteuses inappropriées. *Thèse d'Exercice de Médecine Générale*. 2012.
31. TAYLOR, HILL. Effectiveness of the Start&Stopp criteria : systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016, Vol. 41, 158-169.
32. O'MAHONY, GALLAGHER. Stopp&Start criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2. *Age Ageing*. 2014, 1-6.
33. DALLEUR. Stopp&Start version 2 : un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez le patient âgé de 65 ans et plus. *Louvain Médical*. 2015, Vol. 134 (5).
34. DALLEUR et SPINEWHINE. Views of general practionners in the use of Stopp&Start in primary care : a qualitative study. *Acta Clin Belg*. 2014, Vol. 69(4), 251-261.
35. FREY-GEOFFRET. Critères STOPP/START version 2 : étude de faisabilité d'une version informatisé en médecine générale. *Thèse d'exercice de Médecine Générale*. 2016.
36. LEE, SANG-JIN. Survey of Potentially Inappropriate Prescription using STOPP/START Criteria in Inha University Hospital. *Korean J Fam Med*. 2013, Vol. 34, 319-24.
37. FRELY. Impact of Acute Geriatric Care in elderly patients according to the STOPP and START criteria in Northern France. *Geriatr Gerontol Int*. 2016, Vol. 16, 272-28.

38. RIVAS-COBAS. Characteristics of potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly poly pathological patients. *Gac.Sanit.* 2016, Vol. [Article in Press].
39. FRANKENTHAL. Potentially inappropriate prescribing among older residents in a geriatric hospital in Israel. *Int J Clin Pharm.* 2013, Vol. 35, 677-82.
40. —. The Impact of hospitalization on potentially inappropriate prescribing in an acute medical geriatric division. *Int J Clin Pharm.* 2015, Vol. 37, 60-67.
41. MANIAS. Use of the STOPP and START criteria in hospitalised people. *Australasian Journal on Ageing.* 2015, Vol. 34, 252-58.
42. MORIATRY. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015, Vol. 71, 473-82.
43. REY. Medicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée : analyse de prévalence à partir de prescriptions médicales de ville. Grenoble, France : Pharmaceutical Sciences, 2012.
44. O'MAHONY, RYAN. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009, Vol. 68, 936-47.
45. FILOMENA-PACI. Inappropriate prescribing in poly medicated patients over 64 years old in primary care. *Aten Primaria.* 2015, Vol. 47 (1), 38-47.
46. HERNANDEZ. Inappropriate prescribing of drugs in older people attending primary care health centers : detection using STOPP-START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013, Vol. 48(6), 265-68.
47. KOVASOVIC. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PLoS One.* 2014, Vol. 9 (4).
48. OLIVEIRA. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2015, Vol. 21, 320-25.
49. GETACHEW. Inappropriate prescribing in anti-thrombotic therapy in Ethiopian elderly population using updated 2015 STOPP/START criteria : a cross-sectional study . *Clinical Intervention in Aging.* 2016, Vol. 11, 819-27.
50. GIRERD. Evaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mis au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* 2001, Vol. 30, 1044-1048.
51. Population totale par sexe et par âge au 1er janvier 2016, France. *INSEE.* [En ligne] http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm.
52. IRDES : Les Affections de Longue Durée. [En ligne] <http://www.irdes.fr/enseignement/chiffres-et-graphiques/ald-affections-de-longue-duree/prevalence-des-ald.html>.
53. PERETTI. Prévalence des AVC et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 10 janvier 2012, Vol. 1.
54. JEANDEL. Epidémiologie et facteurs de risque de la MTEV chez le sujet âgé. *Sang, Thrombose, Vaisseaux.* 2006, Vol. 18, 22-26.

55. ANDRO. Prescription médicamenteuse en gériatrie : overuse, misuse, underuse. Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans le service de court séjour gériatrique du CHU de Brest. *La Revue de Médecine Interne*. 2012, Vol. 33, 122-127.
56. BACHELET. Prescription Médicamenteuse chez le sujet âgé par les médecins généralistes : évaluation de la qualité selon les recommandations de la HAS et réflexion sur son optimisation. *Thèse d'Exercice de Médecine Générale*. 2012.
57. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé - Comptes nationaux de la santé 2012. [En ligne] 2012. <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-statistiques/article/comptes-nationaux-de-la-sante-2012>.
58. MONEGAT. La polymédication : définitions, mesure et enjeux. *Question d'Economie de la Santé*. 2014, Vol. 204.
59. Médicament, Agence Nationale de Sécurité du. *Bon usage des AVK*. 2012.
60. VINCENT. Evaluation des prescriptions chez le sujet âgé. *Le Pharmacien clinicien et hospitalier*. 2014, Vol. 49 (2), 160.
61. MERAD. Evaluation systématique et suivi des prescriptions médicamenteuses des patients admis en soins de longue durée. *NPG Neurologie Gériatrie Psychiatrie*. 2015, Vol. 15, 12-20.
62. SAINTOUT. La prescription médicamenteuse inappropriée chez le sujet âgé selon les critères de Laroche : prévalence chez 224 patients hospitalisés en gériatrie aigüe et relation avec le risque de chute. *Thèse d'Exercice de Médecine Générale*. 2014.
63. MORIN, et al. Potentially inappropriate drug use in older people : a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *British J of Clin Pharm*. 2015, Vol. 80 (2), 315-24.
64. FAJRELDINES. Prevalence of potentially inappropriate drug prescription in the elderly. *Rev Calid Asist*. 2016, Vol. 31(5), 279-84.
65. BOFFIN. Falls among older general practice patiente : a 2-years nationwide surveillance study. *Family Practice*. 2014, Vol. 31 (3), 281-89.
66. INPES. *Prévention des chutes chez les personnes âgées à domicile : référentiel de bonnes pratiques*. 2005.
67. JOUIN. Ré-évaluation thérapeutique des personnes âgées à l'occasion d'une hospitalisation : étude prospective auprès de 97 patients. *Rev Med Int*. 2014, Vol. 35, 77-78.
68. GILLESPIE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database Syst Rev*. 2009, Vol. 2.
69. McMAHON. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age Ageing*. 2014, Vol. 43(1), 44-50.
70. BOYE. Effectiveness of medication withdrawal in older fallers: results from the Improving Medication Prescribing to reduce Risk Of FALLs (IMPROveFALL) trial. *Age Ageing*. 2016.
71. O'MAHONY. A comparison of the application of Stopp&Start to patients drugs lists with and without clinical information. *Int J Clin Pharm*. 2013, Vol. 35, 230-235.

72. PROJOVIC. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016, Vol. 72 (1), 93-107.
73. SAINT-JEAN. JASFGG (Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie). *Analyse quantitative et qualitative des consommations de médicaments des Français âgés en 2011.* 2013. O5-1.
74. SARRADON. Le sens de l'observance. Ethnographie des pratiques de personnes hypertendues. *Sciences sociales et Santé.* 2007, Vol. 25, 5-36.
75. CHAPMAN. Predictors of adherence to concomitant anti-hypertensive and lipid-lowering medications in older adults : a retrospective, cohort study. *Drugs Aging.* 2008, Vol. 25(10), 885-92.
76. HANLON. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *The American Journal of Medicine.* 1996, Vol. 100, 430-437.
77. —. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *JAGS.* Vol. 49, 200-209.
78. MILOS. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews : a randomized controlled study. *Drugs Aging.* 2013, Vol. 30, 235-246.
79. HAS. Better care for older people with chronic diseases: an emerging vision. *JAMA.* 2007, Vol. 298, 2673-4.
80. BODENHEIMER. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002, Vol. 288 (14), 1775-9.
81. O'MAHONY, HAMILTON, GALLAGHER, RYAN. Potentially inappropriate medication defined by Stopp criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011, Vol. 171 (11), 1013-1019.
82. PERELLA, HERNANDEZ. Inappropriate prescribing of drugs in older people attending primary care health centres : detection using Stopp-tart criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013, Vol. 48(6), 265-268.
83. HAS - programme Prescription Médicamenteuse du Sujet Âgé. [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250626/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc.
84. Réseau Presage. [En ligne] www.reseau-presage.fr.

Annexes

ANNEXE 1 : Questionnaire PREMAGE 4

Suivi pharmaceutique Analyse des prescriptions de personnes de plus de 75 ans

Age :
Sexe H F

Analyse de la prescription

- L'âge/la date de naissance est indiquée ? oui non
- Elle est rédigée en DCI pour chaque molécule inscrite au répertoire ? oui non
- La durée du traitement est précisée pour l'ensemble des traitements? oui non
- La répartition dans la journée de chaque médicament est précisée ? oui non
- La galénique est précisée pour chaque médicament ? oui non
- Associations contre-indiquées :
- La prescription est structurée par domaine de pathologie oui non
- Indicateurs de pratique clinique (IPC)/PMSA :
 - Présence de 4 antihypertenseurs ou plus (IPC) oui non
 - Présence de 2 diurétiques ou plus (IPC) oui non
 - Présence de plus de 3 psychotropes (IPC/PMSA) oui non
 - Présence d'une BZD à t1/2 longue (IPC) oui non
 - Présence de 2 AINS ou plus (PMSA) oui non
 - Présence de 2 BZD ou plus (PMSA) oui non
 - Présence d'un vasodilatateur cérébral (PMSA) oui non
 - Présence d'un neuroleptique chez un patient traité par anticholinestérasique ou mémantine oui non
- Les posologies maximales sont respectées oui non
- Présence de médicaments de la liste de Laroche oui non
Si oui, le(s)quel(s) ?
- Présence de médicaments induisant des chutes oui non
Si oui, le(s)quel(s) ?

Questions au patient

- Vit-il/elle seul(e) ? oui non
- Aide à domicile : aucune conjoint famille professionnel
- Possède-t-il/elle un pilulier ? oui non
Si oui : le remplit-il/elle lui/elle-même ? oui non
Prend-il/elle lui/elle-même ses traitements dans le pilulier ? oui non
- La galénique des médicaments convient-elle ? oui non
Si non, pour quel(s) médicament(s) :
- Y a-t-il des comprimés à couper ? oui non
Si oui, coupage par le patient ? oui non
Est-ce facile ? oui non
- Avez-vous déjà eu :
 - Une phlébite ou embolie pulmonaire ? oui non ne sait pas
- Si oui : un épisode plusieurs
- Si un seul épisode de phlébite : il date de plus de 6 mois, si un seul épisode d'embolie pulmonaire : il date plus de 12 mois oui non ne sait pas
 - Des troubles du rythme cardiaque (ou arythmie/flutter/fibrillation) oui non ne sait pas

- Une attaque cérébrale (ou accident vasculaire cérébral) oui non ne sait pas
- Une crise cardiaque (ou infarctus du myocarde): oui non ne sait pas
 - Si oui, date >12 mois ? oui non ne sait pas
- Une artérite des jambes (ou rétrécissement/sténose au niveau des artères des jambes) ? oui non ne sait pas
- Un stent (ou un ressort) dans le cœur ou les artères ? oui non ne sait pas
 - Si oui, date >12 mois ? oui non ne sait pas
- Une fibroscopie de l'estomac ? oui non ne sait pas
 - Si oui, a-t-on détecté un ulcère ? oui non ne sait pas

- Avez-vous une insuffisance rénale (des reins qui ne marchent pas très bien) ? oui non ne sait pas

-
- Avez-vous déjà été hospitalisé pour :
- Une chute ? oui non ne sait pas
 - Un saignement (ou hémorragie) ? oui non ne sait pas
 - Un manque de globules rouges (ou anémie) ? oui non ne sait pas

Observance

- Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ? oui non
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments? oui non
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle? oui non
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous les avez oubliés ? oui non
- Avez-vous parfois l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? oui non
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés ? oui non

Numéro de la prescription :

ANNEXE 2: Critères STOPP&START v2 (2014)

Version 2 de référence, en langue anglaise, 2014¹

O'Mahony D et al.

Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) version 2

Section A: Indication of medication

1. Any drug prescribed without an evidence-based clinical indication.
2. Any drug prescribed beyond the recommended duration, where treatment duration is well defined.
3. Any duplicate drug class prescription e.g. two concurrent NSAIDs, SSRIs, loop diuretics, ACE inhibitors, anticoagulants (optimisation of monotherapy within a single drug class should be observed prior to considering a new agent).

Section B: Cardiovascular System

1. Digoxin for heart failure with normal systolic ventricular function (no clear evidence of benefit)
2. Verapamil or diltiazem with NYHA Class III or IV heart failure (may worsen heart failure).
3. Beta-blocker in combination with verapamil or diltiazem (risk of heart block).
4. Beta blocker with bradycardia (< 50/min), type II heart block or complete heart block (risk of complete heart block, asystole).
5. Amiodarone as first-line antiarrhythmic therapy in supraventricular tachyarrhythmias (higher risk of side-effects than beta-blockers, digoxin, verapamil or diltiazem)
6. Loop diuretic as first-line treatment for hypertension (safer, more effective alternatives available).
7. Loop diuretic for dependent ankle oedema without clinical, biochemical evidence or radiological evidence of heart failure, liver failure, nephrotic syndrome or renal failure (leg elevation and /or compression hosiery usually more appropriate).
8. Thiazide diuretic with current significant hypokalaemia (i.e. serum K⁺ < 3.0 mmol/l), hyponatraemia (i.e. serum Na⁺ < 130 mmol/l) hypercalcaemia (i.e. corrected serum calcium > 2.65 mmol/l) or with a history of gout (hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia and gout can be precipitated by thiazide diuretic)
9. Loop diuretic for treatment of hypertension with concurrent urinary incontinence (may exacerbate incontinence).
10. Centrally-acting antihypertensives (e.g. methyldopa, clonidine, moxonidine, rilmenidine, guanfacine), unless clear intolerance of, or lack of efficacy with, other classes of antihypertensives (centrally-active antihypertensives are generally less well tolerated by older people than younger people)
11. ACE inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in patients with hyperkalaemia.

1 O'Mahony D, Gallagher P et al. - STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2 - Age and Ageing, 2014 ; 0 :1-6

12. Aldosterone antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone) with concurrent potassium-conserving drugs (e.g. ACEI's, ARB's, amiloride, triamterene) without monitoring of serum potassium (risk of dangerous hyperkalaemia i.e. > 6.0 mmol/l – serum K should be monitored regularly, i.e. at least every 6 months).

13. Phosphodiesterase type-5 inhibitors (e.g. sildenafil, tadalafil, vardenafil) in severe heart failure characterised by hypotension i.e. systolic BP < 90 mmHg, or concurrent nitrate therapy for angina (risk of cardiovascular collapse)

Section C: Antiplatelet/Anticoagulant Drugs

1. Long-term aspirin at doses greater than 160mg per day (increased risk of bleeding, no evidence for increased efficacy).

2. Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI (risk of recurrent peptic ulcer).

3. Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding) (high risk of bleeding).

4. Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless the patient has a coronary stent(s) inserted in the previous 12 months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis (no evidence of added benefit over clopidogrel monotherapy)

5. Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation (no added benefit from aspirin)

6. Antiplatelet agents with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease (No added benefit from dual therapy).

7. Ticlopidine in any circumstances (clopidogrel and prasugrel have similar efficacy, stronger evidence and fewer side-effects).

8. Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 6 months, (no proven added benefit).

9. Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first pulmonary embolus without continuing provoking risk factors (e.g. thrombophilia) for > 12 months (no proven added benefit).

10. NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of major gastrointestinal bleeding).

11. NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease)

Section D: Central Nervous System and Psychotropic Drugs

1. TriCyclic Antidepressants (TCAs) with dementia, narrow angle glaucoma, cardiac conduction abnormalities, prostatism, or prior history of urinary retention (risk of worsening these conditions).

2. Initiation of TriCyclic Antidepressants (TCAs) as first-line antidepressant treatment (higher risk of adverse drug reactions with TCAs than with SSRIs or SNRIs).

3. Neuroleptics with moderate-marked antimuscarinic/anticholinergic effects (chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, fluphenzine, pipothiazine, promazine,

zuclopenthixol) with a history of prostatism or previous urinary retention (high risk of urinary retention).

4. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI's) with current or recent significant hyponatraemia i.e. serum Na^+ < 130 mmol/l (risk of exacerbating or precipitating hyponatraemia).
5. Benzodiazepines for ≥ 4 weeks (no indication for longer treatment; risk of prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls, road traffic accidents; all benzodiazepines should be withdrawn gradually if taken for more than 4 weeks as there is a risk of causing a benzodiazepine withdrawal syndrome if stopped abruptly).
6. Antipsychotics (i.e. other than quetiapine or clozapine) in those with parkinsonism or Lewy Body Disease (risk of severe extra-pyramidal symptoms)
7. Anticholinergics/antimuscarinics to treat extra-pyramidal side-effects of neuroleptic medications (risk of anticholinergic toxicity),
8. Anticholinergics/antimuscarinics in patients with delirium or dementia (risk of exacerbation of cognitive impairment).
9. Neuroleptic antipsychotic in patients with behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) unless symptoms are severe and other non-pharmacological treatments have failed (increased risk of stroke).
10. Neuroleptics as hypnotics, unless sleep disorder is due to psychosis or dementia (risk of confusion, hypotension, extra-pyramidal side effects, falls).
11. Acetylcholinesterase inhibitors with a known history of persistent bradycardia (< 60 beats/min.), heart block or recurrent unexplained syncope or concurrent treatment with drugs that reduce heart rate such as beta-blockers, digoxin, diltiazem, verapamil (risk of cardiac conduction failure, syncope and injury).
12. Phenothiazines as first-line treatment, since safer and more efficacious alternatives exist (phenothiazines are sedative, have significant anti-muscarinic toxicity in older people, with the exception of prochlorperazine for nausea/vomiting/vertigo, chlorpromazine for relief of persistent hiccoughs and levomepromazine as an anti-emetic in palliative care).
13. Levodopa or dopamine agonists for benign essential tremor (no evidence of efficacy)
14. First-generation antihistamines (safer, less toxic antihistamines now widely available).

Section E: Renal System. The following drugs are potentially inappropriate in older people with acute or chronic kidney disease with renal function below particular levels of eGFR (refer to summary of product characteristics datasheets and local formulary guidelines)

1. Digoxin at a long-term dose greater than 125 $\mu\text{g}/\text{day}$ if $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of digoxin toxicity if plasma levels not measured).
2. Direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) if $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of bleeding)
3. Factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban) if $\text{eGFR} < 15 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of bleeding)
4. NSAID's if $\text{eGFR} < 50 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of deterioration in renal function).
5. Colchicine if $\text{eGFR} < 10 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of colchicine toxicity)
6. Metformin if $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (risk of lactic acidosis).

Section F: Gastrointestinal System

1. Prochlorperazine or metoclopramide with Parkinsonism (risk of exacerbating Parkinsonian symptoms).

2. PPI for uncomplicated peptic ulcer disease or erosive peptic oesophagitis at full therapeutic dosage for > 8 weeks (dose reduction or earlier discontinuation indicated).
3. Drugs likely to cause constipation (e.g. antimuscarinic/anticholinergic drugs, oral iron, opioids, verapamil, aluminium antacids) in patients with chronic constipation where non-constipating alternatives are available (risk of exacerbation of constipation).
4. Oral elemental iron doses greater than 200 mg daily (e.g. ferrous fumarate > 600 mg/day, ferrous sulphate > 600 mg/day, ferrous gluconate > 1800 mg/day; no evidence of enhanced iron absorption above these doses).

Section G: Respiratory System

1. Theophylline as monotherapy for COPD (safer, more effective alternative; risk of adverse effects due to narrow therapeutic index).
2. Systemic corticosteroids instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy in moderate-severe COPD (unnecessary exposure to long-term side-effects of systemic corticosteroids and effective inhaled therapies are available).
3. Anti-muscarinic bronchodilators (e.g. ipratropium, tiotropium) with a history of narrow angle glaucoma (may exacerbate glaucoma) or bladder outflow obstruction (may cause urinary retention).
4. Non-selective beta-blocker (whether oral or topical for glaucoma) with a history of asthma requiring treatment (risk of increased bronchospasm).
5. Benzodiazepines with acute or chronic respiratory failure i.e. $pO_2 < 8.0 \text{ kPa} \pm pCO_2 > 6.5 \text{ kPa}$ (risk of exacerbation of respiratory failure).

Section H: Musculoskeletal System

1. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) other than COX-2 selective agents with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent PPI or H2 antagonist (risk of peptic ulcer relapse).
2. NSAID with severe hypertension (risk of exacerbation of hypertension) or severe heart failure (risk of exacerbation of heart failure).
3. Long-term use of NSAID (>3 months) for symptom relief of osteoarthritis pain where paracetamol has not been tried (simple analgesics preferable and usually as effective for pain relief)
4. Long-term corticosteroids (>3 months) as monotherapy for rheumatoid arthritis (risk of systemic corticosteroid side-effects).
5. Corticosteroids (other than periodic intra-articular injections for mono-articular pain) for osteoarthritis (risk of systemic corticosteroid side-effects).
6. Long-term NSAID or colchicine (>3 months) for chronic treatment of gout where there is no contraindication to a xanthine-oxidase inhibitor (e.g. allopurinol, febuxostat) (xanthine-oxidase inhibitors are first choice prophylactic drugs in gout).
7. COX-2 selective NSAIDs with concurrent cardiovascular disease (increased risk of myocardial infarction and stroke)
8. NSAID with concurrent corticosteroids without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease)
9. Oral bisphosphonates in patients with a current or recent history of upper gastrointestinal disease i.e. dysphagia, oesophagitis, gastritis, duodenitis, or peptic ulcer disease, or upper gastrointestinal bleeding (risk of relapse/exacerbation of oesophagitis, oesophageal ulcer, oesophageal stricture)

Section I: Urogenital System

1. Antimuscarinic drugs with dementia, or chronic cognitive impairment (risk of increased confusion, agitation) or narrow-angle glaucoma (risk of acute exacerbation of glaucoma), or chronic prostatism (risk of urinary retention).
2. Selective alpha-1 selective alpha blockers in those with symptomatic orthostatic hypotension or micturition syncope (risk of precipitating recurrent syncope)

Section J. Endocrine System

1. Sulphonylureas with a long duration of action (e.g. glibenclamide, chlorpropamide, gliclazide) with type 2 diabetes mellitus (risk of prolonged hypoglycaemia).
2. Thiazolidenediones (e.g. rosiglitazone, pioglitazone) in patients with heart failure (risk of exacerbation of heart failure)
3. Beta-blockers in diabetes mellitus with frequent hypoglycaemic episodes (risk of suppressing hypoglycaemic symptoms).
4. Oestrogens with a history of breast cancer or venous thromboembolism (increased risk of recurrence).
5. Oral oestrogens without progestogen in patients with intact uterus (risk of endometrial cancer).
6. Androgens (male sex hormones) in the absence of primary or secondary hypogonadism (risk of androgen toxicity; no proven benefit outside of the hypogonadism indication).

Section K: Drugs that predictably increase the risk of falls in older people

1. Benzodiazepines (sedative, may cause reduced sensorium, impair balance).
2. Neuroleptic drugs (may cause gait dyspraxia, Parkinsonism).
3. Vasodilator drugs (e.g. alpha-1 receptor blockers, calcium channel blockers, long-acting nitrates, ACE inhibitors, angiotensin I receptor blockers,) with persistent postural hypotension i.e. recurrent drop in systolic blood pressure ≥ 20 mmHg (risk of syncope, falls).
4. Hypnotic Z-drugs e.g. zopiclone, zolpidem, zaleplon (may cause protracted daytime sedation, ataxia).

Section L: Analgesic Drugs

1. Use of oral or transdermal strong opioids (morphine, oxycodone, fentanyl, buprenorphine, diamorphine, methadone, tramadol, pethidine, pentazocine) as first line therapy for mild pain (WHO analgesic ladder not observed).
2. Use of regular (as distinct from PRN) opioids without concomitant laxative (risk of severe constipation).
3. Long-acting opioids without short-acting opioids for break-through pain (risk of persistence of severe pain).

Section N: Antimuscarinic/Anticholinergic Drug Burden

Concomitant use of two or more drugs with antimuscarinic/anticholinergic properties (e.g. bladder antispasmodics, intestinal antispasmodics, tricyclic antidepressants, first generation antihistamines) (risk of increased antimuscarinic/anticholinergic toxicity).

Screening Tool to Alert to Right Treatment (START), version 2

Unless an elderly patient's clinical status is end-of-life and therefore requiring a more palliative focus of pharmacotherapy, the following drug therapies should be considered where omitted for no valid clinical reason(s). It is assumed that the prescriber observes all the specific contraindications to these drug therapies prior to recommending them to older patients.

Section A: Cardiovascular System

1. Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors in the presence of chronic atrial fibrillation.
2. Aspirin (75 mg – 160 mg once daily) in the presence of chronic atrial fibrillation, where Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors are contraindicated.
3. Antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel or prasugrel or ticagrelor) with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease.
4. Antihypertensive therapy where systolic blood pressure consistently > 160 mmHg and/or diastolic blood pressure consistently >90 mmHg; if systolic blood pressure > 140 mmHg and /or diastolic blood pressure > 90 mmHg, if diabetic.
5. Statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, unless the patient's status is end-of-life or age is > 85 years.
6. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor with systolic heart failure and/or documented coronary artery disease.
7. Beta-blocker with ischaemic heart disease.
8. Appropriate beta-blocker (bisoprolol, nebivolol, metoprolol or carvedilol) with stable systolic heart failure.

Section B: Respiratory System

1. Regular inhaled β_2 agonist or antimuscarinic bronchodilator (e.g. ipratropium, tiotropium) for mild to moderate asthma or COPD.
2. Regular inhaled corticosteroid for moderate-severe asthma or COPD, where FEV1 <50% of predicted value and repeated exacerbations requiring treatment with oral corticosteroids.
3. Home continuous oxygen with documented chronic hypoxaemia (i.e. pO_2 < 8.0 kPa or 60 mmHg or SaO_2 < 89%).

Section C: Central Nervous System & Eyes

1. L-DOPA or a dopamine agonist in idiopathic Parkinson's disease with functional impairment and resultant disability.
2. Non-TCA antidepressant drug in the presence of persistent major depressive symptoms.
3. Acetylcholinesterase inhibitor (e.g. donepezil, rivastigmine, galantamine) for mild-moderate Alzheimer's dementia or Lewy Body dementia (rivastigmine).
4. Topical prostaglandin, prostamide or beta-blocker for primary open-angle glaucoma.
5. Selective serotonin reuptake inhibitor (or SNRI or pregabalin if SSRI contraindicated) for persistent severe anxiety that interferes with independent functioning.
6. Dopamine agonist (ropinirole or pramipexole or rotigotine) for Restless Legs Syndrome, once iron deficiency and severe renal failure have been excluded.

Section D: Gastrointestinal System

1. Proton Pump Inhibitor with severe gastro-oesophageal reflux disease or peptic stricture requiring dilatation.
2. Fibre supplements (e.g. bran, ispaghula, methylcellulose, sterculia) for diverticulosis with a history of constipation.

Section E: Musculoskeletal System

1. Disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) with active, disabling rheumatoid disease.
2. Bisphosphonates and vitamin D and calcium in patients taking long-term systemic corticosteroid therapy.
3. Vitamin D and calcium supplement in patients with known osteoporosis and/or previous fragility fracture(s) and/or (Bone Mineral Density T-scores more than -2.5 in multiple sites).
4. Bone anti-resorptive or anabolic therapy (e.g. bisphosphonate, strontium ranelate, teriparatide, denosumab) in patients with documented osteoporosis, where no pharmacological or clinical status contraindication exists (Bone Mineral Density T-scores \rightarrow 2.5 in multiple sites) and/or previous history of fragility fracture(s).
5. Vitamin D supplement in older people who are housebound or experiencing falls or with osteopenia (Bone Mineral Density T-score is > -1.0 but < -2.5 in multiple sites).
6. Xanthine-oxidase inhibitors (e.g. allopurinol, febuxostat) with a history of recurrent episodes of gout.
7. Folic acid supplement in patients taking methotexate.

Section F: Endocrine System

1. ACE inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker (if intolerant of ACE inhibitor) in diabetes with evidence of renal disease i.e. dipstick proteinuria or microalbuminuria ($>30\text{mg}/24$ hours) with or without serum biochemical renal impairment.

Section G: Urogenital System

1. Alpha-1 receptor blocker with symptomatic prostatism, where prostatectomy is not considered necessary.
2. 5-alpha reductase inhibitor with symptomatic prostatism, where prostatectomy is not considered necessary.
3. Topical vaginal oestrogen or vaginal oestrogen pessary for symptomatic atrophic vaginitis.

Section H: Analgesics

1. High-potency opioids in moderate-severe pain, where paracetamol, NSAIDs or low-potency opioids are not appropriate to the pain severity or have been ineffective.
2. Laxatives in patients receiving opioids regularly.

Section I: Vaccines

1. Seasonal trivalent influenza vaccine annually.
2. Pneumococcal vaccine at least once after age 65 according to national guidelines.

Version 2, traduite en langue française, 2014

O. Dalleur et al.²

**Liste des critères STOPP.v2 (Screening Tool of older Patients Prescriptions, version 2)
Médicament & situation suivante potentiellement inappropriée (> 65 ans) : envisager
son arrêt**

Dans tous les cas

- médicament sans indication,
- de durée trop longue,
- dupliqué (2 de même classe)

NEUROPSYCHIATRIE

Benzodiazépine Dans tous les cas *a fortiori*

- si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement]
- si insuffisance respiratoire

Z-drug (somnifère)

Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)

Neuroleptique

Dans tous les cas

a fortiori si

- prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué
- syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine)
- symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique)
- insomnies (sauf si dues à psychose ou démence)
- phénothiazine comme neuroleptique de 1ère ligne
- antidépresseur tricyclique vu l'effet anticholinergique
- & dépression, en 1ère ligne
- & démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical
- antidépresseur ISRS & hyponatrémie (Na⁺ < 130mmol/l) concomitante ou récente
- inhib. acétylcholinestérase & asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexplicables
- L-dopa / agoniste dopamine & tremblements essentiels bénins
 - opiacé fort & douleur légère, en 1ère ligne

² O. Dalleur et al. –STOPP/START version.2 : un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez le patient âgé de 65 ans et plus - Louvain Médical 2015;134 (5) - exposé aux Journées de Formation en Médecine Générale organisées par l'ECU-UCL, 28 mai 2015

HEMOSTASE

Aspirine

- & à dose > 160 mg/j
- & antécédent d'ulcère gastroduodéal sans IPP
- & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale
- & clopidogrel en prévention secondaire de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant,
- stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique

Antiagrégant plaquettaire dont aspirine

- & risque hémorragique significatif *
- & anticoagulant oral, si artériopathie stable
- **Dans tous les cas, la ticlopidine**

Anticoagulant oral

- & risque hémorragique significatif*
- & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; > 12 mois pour 1er épisode d'EP
- dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
- rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)

* récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

CARDIO-VASCULAIRE

Digoxine

- & décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée
- & dose $\geq 250 \mu\text{g/j}$ si insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
- amiodarone & tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1ère ligne
- β -bloquant & asthme sous bronchodilatateur si β -bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol)
- & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem)
- & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré)
- & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques

Diltiazem/vérapamil

- & décompensation cardiaque de classe III ou IV
- IECA ou ARA II & antécédent d'hyperkaliémie
- antagoniste de l'aldostérone & épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtèrene) sans suivi de la kaliémie
- diurétique thiazidique & trouble électrolytique ($\text{K}^+ < 3,0 \text{ mmol/l}$; $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$; ou Ca^{++} corrigé > 2,65 mmol/l)
- & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinose)

Diurétique de l'anse

- & hypertension artérielle, en 1ère ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire
- & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)

Antihypertenseurs centraux

- & absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs

Sildénafil/tadalafil/vardénafil

- & décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par dérivés nitrés

Vasodilatateur

- & hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α 1-bloquant, nitré)

ENDOCRINOLOGIE

Metformine

- & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)

Sulphonylurée à longue durée

Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide)

Thiazolidinédione

- & décompensation cardiaque

Oestrogènes (voie orale ou transdermique)

- & antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux
- & utérus présent, sans traitement progestatif

Androgènes

- & hypogonadisme non-confirmé

DIGESTIF

IPP

- & dose max > 8 semaines pour oesophagite ou ulcère gastroduodéal non-complicé

Fer

- & dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale

Métoclopramide

- & syndrome parkinsonien

Médicament à effet constipant

- & constipation chronique, lorsque des alternatives existent

RHUMATOLOGIE

AINS

- & insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min)

- & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée
- & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodéal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2
- & corticothérapie sans IPP
- & arthrose, plus de 3 mois, en 1ère ligne
- & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosate)

Bisphosphonate (voie orale)

- & atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)

Colchicine

- & insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min)

Goutte

- plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosate

Corticothérapie

- & douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise)
- & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois

RESPIRATOIRE

Corticothérapie

- BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée

Théophylline

- BPCO, en monothérapie

Bronchodilatateur anticholinergique

- & glaucome à angle aigu
- obstacle à la vidange de la vessie

Antihistaminique 1ère génération : dans tous les cas

Anticholinergique (bronchodilatateur, anti-H1, antispasmodique)

- & démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé
- & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique
- ≥ 2 en même temps

Liste des critères START.v2 (Screening Tool to Action the Right Treatment, version 2), regroupés par situation médicale

START.v2 : situation médicale >> médicament : envisager de le débiter

LOCOMOTEUR

- chutes, ostéopénie, confinement >> vitamine D (minimum 800 à 1000 mg/j)
- ostéoporose ± fracture de fragilité >> vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
- corticothérapie systémique (>3mois) >> vitamine D + calcium + biphosphonate
- polyarthrite rhumatoïde active >> inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
- méthotrexate >> acide folique
- goutte clinique ou radiographique >> inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond

CARDIO-VASCULAIRE

- hypertension persistante (> 160/90) >> antihypertenseur, à initier ou majorer
- fibrillation auriculaire >> anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
- athérosclérose clinique >> antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
- cardiopathie ischémique >> IECA + β -bloquant
- insuffisance cardiaque systolique >> IECA + β -bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
- diabète avec néphropathie >> IECA (si intolérance aux IECA : ARAlI)

NEUROLOGIE

- anxiété sévère persistante >> ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
- symptômes dépressifs majeurs >> antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
- maladie de Parkinson >> L-DOPA ou agoniste dopaminergique
- maladie d'Alzheimer, légère-moderée >> inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
- maladie à corps de Lewy >> rivastigmine
- syndrome des jambes sans repos >> agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
- opiacés régulièrement >> laxatif
- douleurs modérées à sévères >> agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
- pics douloureux non-couverts >> opiacé à action rapide
- glaucome primaire à angle ouvert >> traitement topique (analogue des prostaglandines, prostamide ou β -bloquant)

RESPIRATOIRE

- asthme ou BPCO >> bronchodilatateur (β 2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré ; corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
- hypoxie chronique >> oxygénothérapie
- vaccination >> anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque

DIGESTIF

- reflux/sténose oesophagien sévère >> IPP
- maladie diverticulaire >> si constipation chronique : supplémentation en fibres

UROLOGIE-GYNECOLOGIE

- vaginite atrophique >> oestrogènes locaux
- prostatisme symptomatique >> α 1-bloquant & inhib. de la 5 α -réductase, si résection de prostate non-justifiée

Abréviations :

Anti-H2 : anti-histaminique H2

ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AV : atrio-ventriculaire

AVK : anti-vitamine K

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Bpm : battements par minute

CI : contre-indication

DFG : débit de filtration glomérulaire

EP : embolie pulmonaire

FA : fibrillation atriale

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Gén. : génération

HTA : hypertension artérielle

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Inhib. : inhibiteur

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IR : insuffisance rénale

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

OMI : oedèmes des membres inférieurs

TVP : thrombose veineuse profonde

ANNEXE 3 : Critères de Beers (2012) ³

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|--|--|--|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| <i>Anticholinergic drugs—these drugs can cause side effects such as confusion, hallucinations, sleepiness, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth and constipation in older adults.</i> | | |
| Antihistamines—drugs that are typically prescribed for allergies, hives and eczema: <ul style="list-style-type: none"> • Brompheniramine • Carbinoxamine • Chlorpheniramine • Clemastine • Cyproheptadine • Dexbrompheniramine • Dexchlorpheniramine • Diphenhydramine (oral) • Doxylamine • Hydroxyzine • Promethazine • Triprolidine | These drugs cause many side effects in older adults, including confusion, drowsiness, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth and constipation. Safer medications are available. | Avoid Use of diphenhydramine in special situations—such as for treating severe allergic reactions—may be appropriate. |

³ Identifying Medication that Older Adults should avoid or use with caution : the 2012 AGS Beers Criteria - JAGS March 2012

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|---|--|---|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| Antiparkinsonian drugs prescribed for Parkinson's disease and other health problems: • Benztropine (oral) • Trihexyphenidyl | There are other medications that are usually more effective for Parkinson's disease and related disorders than these. The drugs should not be used for other conditions, like treating side effects of other medications (for example the movement side effects of antipsychotic medications). | Avoid |
| Antispasmodic medications prescribed to relieve cramps or spasms: • Belladonna alkaloids • Clidinium-chlordiazepoxide • Dicyclomine • Hyoscyamine • Propantheline • Scopolamine | It's not clear whether these drugs are effective, but they have side effects. | Avoid except if used in short-term "comfort care." |
| <i>Antithrombotics—these are medications to prevent or dissolve blood clots that can form inside blood vessels. These blood clots can be life-threatening.</i> | | |
| The short-acting form of Dipyridamole that is taken by mouth | This form may make your blood pressure drop when you stand up. This can make you dizzy and may lead to dangerous falls. More effective alternatives are available. The form of dipyridamole that is injected, however, can be used during a heart "stress test." | Avoid |
| Ticlopidine | Safer, effective alternatives to this drug are available. | Avoid |
| <i>Anti-infective drugs—such as antibiotics and antiviral drugs</i> | | |
| Nitrofurantoin, an antibacterial drug prescribed for urinary tract infections | This drug may cause side effects that affect the lungs. Safer medications are available. | Avoid long-term use and in patients with certain kidney problems. |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|---|--|--|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| <i>Cardiovascular drugs—for disorders that affect the heart and blood vessels.</i> | | |
| Alpha blockers—drugs for the prostate but also prescribed for high blood pressure. <ul style="list-style-type: none"> • Doxazosin • Prazosin • Terazosin | These drugs can cause a drop in blood pressure and dizziness when you stand up. This can lead to falls. Alternative treatments provide better results with lower risks. | Avoid using for high blood pressure. |
| Medications, called Alpha agonists, which are prescribed for high blood pressure. <ul style="list-style-type: none"> • Clonidine • Guanabenz • Guanfacine • Methyldopa • Reserpine at doses greater than 0.1 milligrams daily | These drugs may cause a slow heartbeat and dizziness. They are not recommended for routine treatment of high blood pressure. | Clonidine should not be a first-choice treatment for high blood pressure. The other drugs on the list should be avoided. |
| Antiarrhythmic drugs prescribed for atrial fibrillation (irregular heart beat). (Class Ia, Ic, III) <ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone • Dofetilide • Dronedarone • Flecainide • Ibutilide • Procainamide • Propafenone • Quinidine • Sotalol | Other treatments may provide better results, or cause fewer side effects, or both. Amiodarone may contribute to thyroid, lung and heart problems. | These drugs should not be the first choice for treating atrial fibrillation. |
| Disopyramide | Disopyramide may increase risks of heart failure in older adults and may cause confusion, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth and constipation. Safer medications are available. | Avoid |
| Dronedarone | There are other drugs that provide better results in patients with atrial fibrillation (irregular heartbeat) or heart failure. | Avoid in some patients with atrial fibrillation or heart failure. |

| GS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|--|---|--|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| Digoxin at doses higher than 0.125 milligrams per day | In older patients with heart failure, higher doses appear to offer no additional benefit and may increase risks of dangerous side effects. Older patients with kidney problems are at particular risk of side effects. | Avoid |
| Nifedipine, immediate release | This drug may lower blood pressure and could cause other heart problems. | Avoid |
| Spirolactone at doses higher than 25 milligrams daily | In people with heart failure, higher doses may boost risks of high potassium. | Avoid higher doses in patients with heart failure or lower kidney function. |
| <i>Drugs affecting the brain and spinal cord</i> | | |
| Tertiary Tricyclic Antidepressants, alone or in combination: <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptyline • Chlordiazepoxide-amitriptyline • Clomipramine • Doxepin at doses of more than 6 milligrams per day. • Imipramine • Perphenazine-amitriptyline • Trimipramine | Potential side effects include: confusion, drowsiness, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth and constipation in older adults. They can also cause a drop in blood pressure and dizziness when you stand up. Safer medications are available. | Avoid |
| All antipsychotic drugs | These drugs may increase risks of confusion, sleepiness, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth, constipation, stroke, and death in people with dementia. | Avoid using these drugs to treat behavioral problems in older people with memory disorders unless non-drug options haven't worked and the patient is a threat to himself or herself or others. |
| Thioridazine Mesoridazine | These drugs may cause confusion, sleepiness, blurred vision, difficulty urinating, dry mouth and constipation. They may also increase risks of dangerous changes in heartbeat. | Avoid |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|---|--|---|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| Barbiturates <ul style="list-style-type: none"> • Amobarbital • Butabarbital • Butalbital • Mephobarbital • Pentobarbital • Phenobarbital • Secobarbital | These medications can be addictive. Over time, they get less effective in helping older adults sleep. They are more likely to cause overdoses at lower doses than alternative drugs. | Avoid |
| Benzodiazepines <i>Short- and intermediate-acting:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam • Estazolam • Lorazepam • Oxazepam • Temazepam • Triazolam <i>Long-acting:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorazepate • Chlordiazepoxide • Chlordiazepoxide- amitriptyline • Clidinium-chlordiazepoxide • Clonazepam • Diazepam • Flurazepam • Quazepam | Older adults are especially sensitive to these medications. These drugs may increase risks of mental decline, delirium, falls, fractures, and car accidents in older adults. Despite these risks, they may be appropriate, in certain cases, for treating seizures, certain sleep disorders, anxiety disorders, withdrawal from benzodiazepine drugs and alcohol, and end-of-life care. | Avoid benzodiazepines (all types) when treating insomnia, agitation, or delirium (serious confusion that may have lasting effects). |
| Chloral hydrate | Not effective long-term, with high risk of overdose. | Avoid |
| Meprobamate | This medication makes older adults sleepy and can be addictive. | Avoid |
| Nonbenzodiazepine hypnotics <ul style="list-style-type: none"> • Eszopiclone • Zolpidem • Zaleplon | These medications may not significantly improve sleep and can cause many serious side effects, including confusion, falls, and bone fractures. | Avoid ongoing use of these drugs (over 90 days). |
| Ergot mesylates Isosuprine | These medications are not very effective. | Avoid |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|--|--|--|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| <i>Drugs and treatments for conditions affecting the glands that produce and secrete hormones, such as androgens ("male hormones") and estrogen and progestins ("female hormones")</i> | | |
| Androgens • Methyltestosterone • Testosterone | These drugs may worsen heart problems and cause other side effects. They shouldn't be prescribed for men with prostate cancer. | Avoid using in men with prostate cancer. In other men, prescribe only for moderate to severe declines in natural testosterone production. |
| Desiccated thyroid | Desiccated thyroid may not be appropriate for patients with a history of heart problems. Safer medications are available. | Avoid |
| Estrogens with or without progestins | These hormones may increase risks of breast cancer and cancer of the lining of the uterus. They don't appear to help protect women from heart disease or loss of cognitive (thinking) ability in later life. Estrogen cream inserted into the vagina does help vaginal dryness and is safe in women with breast cancer, especially if low doses are used. | Avoid pills and skin patches. Vaginal creams can be used at low doses to relieve pain during sex, and help prevent urinary tract infections, and related vaginal problems. |
| Growth hormone | Growth hormone has many side effects, including joint pain, swelling, enlargement of breast tissue in men, and carpal tunnel syndrome. It may also increase the chance of getting diabetes. | Avoid, except in patients who have had their pituitary gland removed for medical reasons. |
| Insulin, sliding scale | This way of dosing insulin is not very effective and can increase the chance of low blood sugar. | Avoid |
| Megestrol | This drug, prescribed to increase appetite, is not very effective, and may increase the chance of blood clots and, possibly, death. | Avoid |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|--|---|---|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| Sulfonylureas, long-duration • Chlorpropamide • Glyburide | Both medications can cause dangerous low blood sugar and other side effects in older adults. Safer medications are available. | Avoid |
| <i>Medications for gastrointestinal problems</i> | | |
| Metoclopramide | This medication may cause shakiness, sleepiness, and uncontrollable abnormal body movements. Frail older adults may be even more likely to get these effects. | Avoid, except for gastroparesis, a condition that reduces the ability of the stomach to empty its contents. |
| Mineral oil, taken by mouth | When swallowed, mineral oil may be accidentally inhaled and, as a result, can cause pneumonia. Safer medications are available. | Avoid |
| Trimethobenzamide | Not very effective for treating vomiting. This medication can cause side effects such as shakiness, sleepiness, and abnormal body movements. | Avoid |
| <i>Pain Medications</i> | | |
| Meperidine | This is not a very effective pain reliever and may cause seizures. Safer medications are available. | Avoid |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | |
|---|--|--|
| Drugs and Categories of Drugs | Why these drugs may be inappropriate for older adults | Recommendations |
| Non-COX-selective Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), oral <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin at doses higher than 325 milligrams per day • Diclofenac • Diflunisal • Etodolac • Fenoprofen • Ibuprofen • Ketoprofen • Meclofenamate • Mefenamic acid • Meloxicam • Nabumetone • Naproxen • Oxaprozin • Piroxicam • Sulindac • Tolmetin | These medications increase the chance of stomach and intestinal bleeding in adults 75 or older, and adults 65 and older taking certain other medications (like prednisone warfarin, and clopidogrel) and medicines to prevent stroke. Taking a powerful stomach medication like a proton-pump inhibitor (omeprazole) or misoprostol at the same time as these drugs lowers—but doesn't eliminate—these risks. | Do not use these medications regularly unless there are no other effective alternatives and they are prescribed along with a proton-pump inhibitor or misoprostol. |
| Indomethacin Ketorolac | These drugs are NSAIDs that are even more likely to increase the chance of stomach and intestinal bleeding and ulcers or to cause other harmful effects. | Avoid |
| Pentazocine | This pain reliever can cause confusion, hallucinations and other side effects. Safer medications are available. | Avoid |
| Skeletal muscle relaxants <ul style="list-style-type: none"> • Carisoprodol • Chlorzoxazone • Cyclobenzaprine • Metaxalone • Methocarbamol • Orphenadrine | Most muscle relaxants have questionable effectiveness and can cause side effects such as sleepiness and increased risks of bone fractures in older people. | Avoid |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | | |
|--|---|---|--|
| Disease or Syndrome | Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Heart failure | <ul style="list-style-type: none"> • Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and COX-2 inhibitors (see above list for examples) <p>Pioglitazone, rosiglitazone Cilostazol Dronedarone</p> <p>If the heart failure is systolic heart failure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem • Verapamil | These drugs may increase the chance of fluid retention, and contribute to heart failure. | Avoid |
| Syncope or fainting | <p>Acetylcholinesterase inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donepezil • Galantamine • Rivastigmine <p>Peripheral alpha blockers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxazosin • Prazosin • Terazosin <p>Tertiary Tricyclic Antidepressants (TCAs): Amitriptyline, chlordiazepoxide-amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, perphenazine-amitriptyline, trimipramine Chlorpromazine, thioridazine, and olanzapine</p> | These drugs increase the chance of dizziness, fainting, and falling, and may cause a slowed heartbeat. | Avoid |
| Chronic seizures or epilepsy | <p>Bupropion Chlorpromazine Clozapine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol</p> | These medications may increase the frequency of seizures in some older adults. But they may be acceptable in older patients with well-controlled seizures and for whom other drugs have not been effective. | Avoid unless seizures are well controlled and other drugs do not work. |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | | |
|--|--|---|--|
| Disease or Syndrome | Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Delirium | All Tricyclic Antidepressants (TCAs) All Anticholinergic drugs Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids H ₁ -receptor antagonist Meperidine Sedative hypnotics Thioridazine | These medications can cause or worsen delirium in older people. Avoid these drugs in older adults with or at high risk of delirium. | Avoid |
| Dementia and cognitive/mental impairment | Anticholinergic drugs Benzodiazepines H ₁ -receptor antagonists Zolpidem Antipsychotics—used regularly or as needed | Avoid these drugs in adults with cognitive or “thinking” problems because these medications may make this worse. Antipsychotic drugs should not be prescribed for behavioral problems related to dementia unless non-drug or safer drug options are not working and a patient is a threat to himself or others. Antipsychotic drugs may increase the chance of stroke and death in people with dementia. | Avoid |
| A history of falls or fractures | Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine hypnotics <ul style="list-style-type: none"> • Eszopiclone • Zaleplon • Zolpidem Tricyclic Antidepressants (TCAs) and Selective Serotonin Uptake Inhibitors (SSRIs) | These drugs can cause fainting and falls, and make it hard to coordinate movements. | Avoid unless safer medications are not available. Avoid anticonvulsant drugs in someone with a history of falls/fractures unless it is for seizures. |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | | |
|--|--|--|---|
| Disease or Syndrome | Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Insomnia | Oral decongestants <ul style="list-style-type: none"> • Pseudoephedrine • Phenylephrine Stimulants <ul style="list-style-type: none"> • Amphetamine • Methylphenidate • Pemoline Other medications <ul style="list-style-type: none"> • Theophylline • Caffeine | These drugs make insomnia worse. | Avoid |
| Parkinson's disease | All antipsychotics except quetiapine and clozapine Antiemetics <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramide • Prochlorperazine • Promethazine | These drugs may worsen symptoms of Parkinson's disease and/or cause Parkinson's-like symptoms Quetiapine and clozapine appear to be less likely to worsen symptoms of Parkinson's disease than the other drugs listed here. | Avoid |
| Chronic constipation | Oral medications for urinary incontinence <ul style="list-style-type: none"> • Darifenacin • Fesoterodine • Oxybutynin • Solifenacin • Tolterodine • Trospium Antihistamines <ul style="list-style-type: none"> • Brompheniramine (various) • Carbinoxamine • Chlorpheniramine • Clemastine (various kinds) • Cyproheptadine • Dexbrompheniramine • Dexchlorpheniramine (various kinds) • Diphenhydramine • Doxylamine • Hydroxyzine • Promethazine • Triprolidine | The medications can worsen constipation and safer medications are available. | Avoid unless no other alternatives are available. |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | | |
|--|---|--|---|
| Disease or Syndrome | Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Chronic constipation (cont'd) | Heart/blood pressure medications <ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem • Verapamil Other medications <ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotics • Belladonna alkaloids • Clidinium-chlordiazepoxide • Dicyclomine • Hyoscyamine • Propantheline • Scopolamine • Tertiary Tricyclic Antidepressants (amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, and trimipramine) | The medications can worsen constipation and safer medications are available. | Avoid unless no other alternatives are available. |
| Repeated stomach or intestinal ulcers | Aspirin at doses higher than 325 milligrams per day Non-COX-2 selective NSAIDs | These drugs may make ulcers worse and increase the chance of new ulcers. | Avoid these drugs unless other medications are not effective and the patient can take an accompanying medication that can help prevent ulcers—such as a proton-pump inhibitor or misoprostol. |
| Poor kidney function | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Triamterene (alone or in combination with other medications) | These drugs may increase risks of potentially serious kidney damage. | Avoid |
| Urinary incontinence (accidental loss of urine) in women | Estrogen in pill or patch form (but not estrogen cream inserted into the vagina) | Estrogen in pill or patch form can make urinary incontinence worse in women. | Avoid in women. |

| AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults | | | |
|--|--|---|-----------------------|
| Disease or Syndrome | Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Prostate enlargement or urinary problems in men | Ipratropium inhaler Tiotropium inhaler | These medications may cause aggravated prostate problems and make urination more difficult. | Avoid in men. |
| Stress or mixed urinary incontinence (loss of urine when sneezing/ coughing/ bending over/with exercise) | Alpha-blockers • Doxazosin • Prazosin • Terazosin | These may make bladder-control problems worse | Avoid in women. |

| 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults | | |
|--|--|---|
| Drug(s) | Rationale | Recommendation |
| Aspirin to prevent heart attacks and other "cardiac events" | In adults 80-years-old and older, aspirin may do more harm than good | Use aspirin with caution in adults 80 and older. |
| Dabigatran | This medication, used to prevent the formation of blood clots in patients with atrial fibrillation, increases the chance of bleeding in adults 75 years and older more than another drug, warfarin, that is used for the same purpose. There isn't enough evidence that dabigatran is effective and safe in patients with kidney problems. | Use this drug with caution in adults 75 and in older adults with kidney problems. |
| Prasugrel | This drug can increase the chance of bleeding in older adults, but may be appropriate for some older adults at very high risk of future heart problems. | Use with caution in adults 75 years or older. |
| Antipsychotics Carbamazepine Carboplatin Cisplatin All antidepressants Vincristine | These drugs may lower your blood sodium level to dangerous levels. Healthcare providers should monitor patients taking these medications. | Use with caution. |
| Vasodilators | These drugs may increase risks of fainting in older adults with a history of fainting. | Use with caution. |

ANNEXE 4 : Liste de Laroche (2007) ⁴

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|--|--|--|--|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable | | | | |
| <i>Antalgiques</i> | | | | |
| 1 | Indométacine par voie générale | CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDIUM Gé | Effets indésirables neuropsychiques. Prescription de 2 ^{ème} intention. | Autres AINS sauf phénylbutazone |
| 2 | Phénylbutazone | BUTAZOLIDINE | Effets indésirables hématologiques sévères | 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 majoration 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, DEFANYL, 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 2 ^{ème} intention. | Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) |
| 5 | Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propéricazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine | LARGACTIL, MODITEN, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN RETARD | Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^{ème} intention. | Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride), meprobamate |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|---|---|--|--|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable | | | | |
| <i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i> | | | | |
| 6 | Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine | DONORMYL, LIDENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE | 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 | Anti-histaminiques H1 : prométhazine, méciquazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine | PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSÉDRE, ALLERGEFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACITINE, APHILAN | Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges | Cétirizine, desloratadine, loratadine |
| 8 | Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutynine, toltrérodine, solifénazine | DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE | Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible | Trospium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique |
| 9 | Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques | | Association dangereuse chez les personnes âgées | Pas d'association |
| <i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i> | | | | |
| 10 | Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (è. 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, acéprométazine, estazolam | LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM 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 (somnolence, 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 |

⁴ Laroche ML et al. – Potentially Inappropriate Medication in the Elderly : a French consensus panel list – European Journal of Clinical Pharmacology 2007; 63:725-31

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|--|---|--|--|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable | | | | |
| <i>Anti-hypertenseurs</i> | | | | |
| 11 | Anti-hypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, nifédipine, guanfacine | ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSICIENS, HYPERIUM, ESTULIC | Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope | Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et réserpine |
| 12 | Inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine | ADALATE, LOXEN 20 mg | Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral | Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine |
| 13 | Réserpine | TENSIONORME | somnolence, syndrome dépressif et trouble digestif | Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale |
| <i>Antiarythmiques</i> | | | | |
| 14 | Digoxine > 0,125 mg/jour 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/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable | Digoxine < 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml |
| 15 | Disopyramide | ISORYTHM, RYTHMODAN | insuffisances cardiaques et effet anticholinergique | Amiodarone, autres anti-arythmiques |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|---|---|---|---|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable | | | | |
| <i>Antiagrégant plaquettaire</i> | | | | |
| 16 | Ticlopidine | TICLID | Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères | Clopidogrel, aspirine |
| <i>Médicaments gastro-intestinaux</i> | | | | |
| 17 | Cimétidine | TAGAMET, STOMEDINE | 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, docosate, huile de ricin, piosulfate, laxatifs anthraocéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap... | CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,... | Exacerbation de l'irritation colique | Laxatifs osmotiques |
| <i>Hypoglycém/ants</i> | | | | |
| 19 | Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide | GLUCIDORAL, OZIDIA LP | Hypoglycémies prolongées | Sulfamides hypoglycémisants 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, BACLOFENE, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX | Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam) | Thiocolchicoside, méphénésine |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|--|--|---|-----------------------------|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable | | | | |
| <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 à 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 à 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, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS | Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique | |
| 24 | En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés | | Aggravation de l'état cognitif du malade | |
| 25 | En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs centraux (critère 11) | | Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique avec certains d'entre eux | |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|---|---|-------------------------|--|-----------------------------|
| Critère avec une efficacité discutable | | | | |
| 26 | Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, pinbedil, moxisylyte, vinbumine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam | NOOTROPYL | Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées | Abstention |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|--|--|---|---|---|
| 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>80 mg/j, alprazolam>2 mg/j, triazolam>0,25 mg/j, témazépam>15 mg/j, clotiazépam>5 mg/j, loprazolam>0,5 mg/j, lométazépam>0,5 mg/j, zolpidem> 5 mg/j, zopiclone> 3,75 mg/j | TEMESTA>3 mg/j, EQUITAM >3 mg/j, SERESTA>80 mg/j, XANAX>2 mg/j, HALCION>0,25 mg/j, NORMISON>15mg/j, VERATRAN>5 mg/j, IHAVLANE>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 de la demi dose proposée chez l'adulte jeune | Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune |
| <i>Médicaments gastro-intestinaux</i> | | | | |
| 28 | Méprobamate | KAOLOGEAS | Somnolence, confusion | |
| 29 | Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphenoxylate-atropine | VISCERALGINE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED | Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques | Phloroglucinol, mébévérine |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|--|--|--|---|---|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable | | | | |
| <i>Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques</i> | | | | |
| 30 | Anti-nauséeux, anti-rhinite, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anti-cholinergiques : budizine, diménhydrinate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxométhane, phéniramine, diphényldramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine... | APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEX, ACTI FED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL,... | Pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation | - pour les rhinites : abstention, sérum physiologique. - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : bêta-histine, acétyl-leucine - pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (lobutinal, oléxadine) |
| <i>Antiagrégant plaquettaire</i> | | | | |
| 31 | Dipyridamole | ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX | Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique | Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine |

| | Critères | Exemples de spécialités | Raisons | Alternatives thérapeutiques |
|--|---|------------------------------------|---|--|
| Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable | | | | |
| <i>Antimicrobien</i> | | | | |
| 32 | Nitrofurantoïne | FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE | Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances | Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme |
| <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 anticholinestérasiqes | * | 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 anticholinestérasiqes | Pas d'association |

**ANNEXE 5 : Liste des médicaments à risque de chutes chez le sujet âgé –
Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry – Paris XI – Dr P. HINDLET (MCU-
PH)**

| <u>Diurétiques</u> | <u>Benzodiazépines et dérivés</u> |
|--|---|
| <p>Furosemide Bumetanide Piretanide Eplerenone Spironolactone Canreonate de potassium Amiloride Acetazolamide Hydrochlorothiazide Hydroflumethiazide Polythiazide Chlortalidone Xipamine Indapamide Cicletanine Altizide</p> | <p>Diazepam Oxazepam Clorazepate potassique Lorazepam Bromazepam Clobazam Prazepam Alprazolam Nordazepam Ethyle loflazepate Clotiazepam Nitrazepam Flunitrazepam Estazolam Lormetazepam Temazepam Loprazolam Chlordiazepoxide Zolpidem Zopiclone</p> |
| <u>B-bloquants</u> | <u>Antihistaminique H1</u> |
| <p>Oxprenolol Pindolol Propranolol Timolol Sotalol Nadolol Carteolol Tertatolol Metoprolol Atenolol Acebutolol Betaxolol Bisoprolol Celiprolol Esmolol Nebivolol Labetalol</p> | <p>Cyproheptadine Hydroxyzine Brompheniramine Dexchlorpheniramine Dexchlorpheniramine en association Alimemazine Promethazine Mequitazine Oxomemazine Isothipendyl Promethazine en association Cetirizine Levocetirizine Loratadine Ketotifene Ebastine Pimethixene</p> |

| | |
|--|---|
| Carvedilol Levobunolol Metipranolol | Mizolastine Fexofenadine Desloratadine Rupatadine |
| <u>Inhibiteurs calciques – dihydropyridines</u> | <u>Neuroleptiques</u> |
| Amlodipine Felodipine Isradipine Nicardipine Nifedipine Nimodipine Nitrendipine Lacidipine Manidipine Lercanidipine | Chlorpromazine Levomepromazine Cyamemazine Fluphenazine Perphenazine Prochlorperazine Periciazine Pipotiazine Haloperidol Pipamperone Droperidol Ziprasidone Flupentixol Zuclopenthixol Pimozide Loxapine Clozapine Olanzapine Quetiapine Asenapine Sulpiride Tiapride Amisulpride Risperidone Aripiprazole |
| <u>Inhibiteurs calciques bradycardisants</u> | <u>Myorelaxants</u> |
| Verapamil Diltiazem <u>Inhibiteur direct de la rénine :</u> Aliskiren | Thiocolchicoside Baclofene Mephenesine Methocarbamol |
| <u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u> | <u>Antidépresseurs imipraminiques</u> |
| Bepidil Captopril | Clomipramine Amoxapine |

| | |
|--|---|
| <p>Enalapril Lisinopril Perindopril Ramipril Quinapril Benazepril Cilazapril Fosinopril Trandolapril Spirapril Moexipril Zofenopril Imidapril</p> | <p>Amitriptyline Maprotiline Dosulepine Doxepine Trimipramine Imipramine Dérivés de l'ergot de seigle Dihydroergocristine /raubasine Dihydroergocryptine Dihydroergotoxine</p> |
| <p><u>Antagoniste de l'angiotensine I</u></p> <p>Losartan Eprosartan Valsartan Irbesartan Candesartan Telmisartan Olmesartan medoxomil Valsartan</p> | <p><u>Médicaments hypoglycémiants</u></p> <p>Insuline humaine Insuline lispro Insuline aspart Insuline glulisine Insuline humaine Insuline glargine Insuline detemir Glibenclamide Glipizide Gliclazide Glimepiride Repaglinide</p> |
| <p><u>Antihypertenseurs centraux et divers</u></p> <p>Methyldopa (racémique) Clonidine Guanfacine Tolonidine Moxonidine Rilmenidine Prazosine Trimazosine Urapidil Reserpine</p> | <p><u>Anticholinergiques et antiparkinsoniens</u></p> <p>Trihexyphenidyl Biperidene Tropatepine Levodopa et inhibiteur de la decarboxylase Amantadine Bromocriptine Ropinirole Pramipexole Apomorphine Piribedil Rotigotine Selegiline Rasagiline Tolcapone</p> |

| | |
|--|---|
| <p style="text-align: center;"><u>Antiangoreux</u></p> <p>Perhexiline Silodosine Nitroglycerine Isosorbide dinitrate Isosorbide mononitrate Molsidomine Nicorandil</p> | <p style="text-align: center;"><u>Bloquants utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate</u></p> <p>Alfuzocine Doxazocine Tamsulosine Terazocine</p> |
| <p style="text-align: center;"><u>Vasodilatateurs cérébraux</u></p> <p>Ginkgo biloba Moxisylyte Naftidrofuryl Nicergoline Pentoxifylline Piracetam Vinburnine Vincamine/rutoside</p> | |

ANNEXE 6 : Grille MAI (Medication Appropriateness Index)⁵

| | Médicament 1 | Médicament 2 | Etc. |
|---|--------------|--------------|------|
| 1- Le médicament a t-il l'AMM pour cette indication ? | | | |
| 2- Quel est le niveau de SMR du médicament ? | | | |
| 3- Le dosage du médicament est-il en rapport avec l'AMM ? | | | |
| 4- La fréquence est-elle indiquée en intervalle de temps ? | | | |
| 5- La durée de prescription est-elle clairement indiquée ? | | | |
| 6- La forme galénique est-elle indiquée ? | | | |
| 7- Le patient présente t-il une contre-indication à l'utilisation de ce médicament ? | | | |
| 8- Existent-ils des interactions médicamenteuses majeures sur cette ordonnance ? | | | |
| 9- Ce médicament est-il utilisé pour prévenir l'effet adverse potentiel d'un autre produit ? | | | |

⁵ Hanlon et al. - A method for assessing drug therapy appropriateness - J Clin Epidemiol. 1992 Oct;45(10):1045-51.

ANNEXE 7: Assessing Care Of Vulnerable Elders (ACOVE) Quality Indicators

Acove Quality Indicators applicable to both medical records and administrative data by conditions

| General Medical Conditions | |
|-----------------------------------|---|
| Depression | |
| 1. | IF a vulnerable elder is diagnosed with depression, THEN antidepressant treatment, psychotherapy, or electroconvulsive therapy should be offered within 2 weeks after diagnosis unless there is documentation within that period that the patient has improved, or unless the patient has substance abuse or dependence, in which case treatment may wait until 8 weeks after the patient is in a drug- or alcohol-free state. *† ‡ |
| 2. | IF a vulnerable elder is started on an antidepressant medication, THEN the following medications should not be used as first- or second-line therapy: tertiary amine tricyclics (amitriptyline, imipramine, doxepin, clomipramine, trimipramine); monoamine oxidase inhibitors (unless atypical depression is present); benzodiazepines; or stimulants (except methylphenidate). |
| 3. | IF a vulnerable elder with a history of cardiac disease is started on a tricyclic antidepressant, THEN a baseline electrocardiogram should be performed prior to initiation of or within 3 months prior to treatment. |
| 4. | IF a vulnerable elder is taking a serotonin reuptake inhibitor (SRI), THEN a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) should not be used for at least 2 weeks after termination of paroxetine, sertraline, fluvoxamine and citalopram, and for at least 5 weeks after termination of fluoxetine. |
| 5. | IF a vulnerable elder is taking a MAOI, THEN he or she should not receive medications that interact with MAOI for at least 2 weeks after termination of the MAOI. |
| Diabetes Mellitus | |
| 1. | IF a vulnerable elder has diabetes, THEN his or her glycated hemoglobin level should be measured at least every 12 months. |
| 2. | IF a diabetic, vulnerable elder does not have established renal disease and is not receiving an ACE inhibitor or ACE receptor blocker, THEN he or she should receive an annual test for proteinuria. |
| 3. | IF a diabetic, vulnerable elder has proteinuria, THEN he or she should be offered therapy with an ACE inhibitor or ACE receptor blocker.* |
| 4. | IF a diabetic, vulnerable elder is not blind, THEN he or she should receive an annual dilated eye examination performed by an ophthalmologist, optometrist, or diabetes specialist. |
| Heart Failure | |
| 1. | IF a vulnerable elder is newly diagnosed with heart failure, THEN he or she should undergo the following studies within 1 month of the diagnosis (unless they have already been performed within the prior 3 months): chest x-ray, electrocardiogram, CBC, serum sodium and potassium, serum creatinine, and TSH in patients with atrial fibrillation or heart failure with no obvious etiology. |
| 2. | IF a vulnerable elder is newly diagnosed with heart failure, THEN he or she should be offered an evaluation of left ventricular ejection fraction within 1 month.* |
| 3. | IF a vulnerable elder has heart failure and atrial fibrillation, THEN he or she should be offered anticoagulation to achieve an INR of 2.0 to 3.0.* § |
| Hypertension | |
| 1. | IF a vulnerable elder is newly diagnosed with hypertension, THEN within 4 weeks of the diagnosis an electrocardiogram should be performed. |
| 2. | IF a vulnerable elder requires pharmacotherapy for treatment of hypertension in the outpatient setting, THEN a once- or twice-daily medication should be used unless there is documentation regarding the need for agents that require more frequent dosing. |

| |
|--|
| 3. IF a vulnerable elder has hypertension and asthma, THEN beta blocker therapy for hypertension should not be used. |
| Ischemic Heart Disease |
| 1. IF a vulnerable elder is hospitalized with an acute myocardial infarction, THEN he or she should be offered assessment of left ventricular function before discharge or within 3 days after hospital discharge.* |
| 2. IF a vulnerable elder has an acute myocardial infarction or unstable angina, did not undergo angiography, and does not have contraindications to revascularization, THEN he or she should be offered non-invasive stress testing 4-21 days after the infarction or anginal event.† |
| 3. IF a vulnerable elder has had a recent myocardial infarction or recent coronary bypass graft surgery, THEN he or she should be offered cardiac rehabilitation.† |
| 4. IF a vulnerable elder has had a myocardial infarction, THEN he or she should be offered a beta blocker unless there is a contraindication to beta-blockers.* |
| Osteoarthritis |
| 1. IF a vulnerable elder is over age 75 and/or has a history of any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ▪ peptic ulcer disease ▪ gastrointestinal bleeding ▪ current coumadin use AND the patient is being treated with a COX non-selective NSAID, THEN he or she should be offered concomitant treatment with either misoprostol or a proton pump inhibitor.* |
| Osteoporosis |
| 1. IF an ambulatory vulnerable elder has an osteoporotic fracture diagnosed, THEN physical therapy or an exercise program should be offered within 3 months.* |
| 2. IF a female vulnerable elder is newly diagnosed with osteoporosis, THEN the patient should be offered treatment with hormone replacement therapy, or bisphosphonates or calcitonin within 3 months of diagnosis.* |
| 3. IF a male vulnerable elder has osteoporosis and is hypogonadal, THEN he should be offered testosterone treatment.* |
| Pneumonia |
| 1. IF a vulnerable elder has an empyema, THEN drainage is required. |
| Stroke and Atrial Fibrillation |
| 1. IF a vulnerable elder is taking warfarin for atrial fibrillation, THEN an International Normalized Ratio (INR) should be checked at least every 6 weeks. |
| Vision Care |
| 1. IF a vulnerable elder is diagnosed with proliferative diabetic retinopathy, THEN a dilated eye exam should be performed at least every 4 months.* |
| 2. IF a vulnerable elder with diabetes is diagnosed with macular edema, THEN a dilated eye exam should be performed at least every 6 months. |

| <i>Geriatric Conditions</i> |
|--|
| Dementia |
| 1. IF a vulnerable elder is newly diagnosed with dementia, THEN a serum B12 and TSH should be performed. |
| <i>Cross-cutting Indicators</i> |
| Medication Use |
| 1. IF a vulnerable elder is prescribed warfarin, THEN an INR should be determined at least every 6 weeks. |
| 2. IF a vulnerable elder is prescribed a thiazide or loop diuretic, THEN he or she should have electrolytes checked at least yearly. |
| 3. IF a vulnerable elder is prescribed an oral hypoglycemic drug, THEN chlorpropamide should not be used. |
| 4. ALL vulnerable elders should not be prescribed a medication with strong anticholinergic effects if alternatives are available. |
| 5. IF a vulnerable elder does not need control of seizures, THEN barbiturates should not be used. |
| 6. IF a vulnerable elder requires analgesia, THEN meperidine should not be used. |
| 7. IF a vulnerable elder is newly started on a diuretic, THEN serum potassium and creatinine levels should be checked within 1 month of the initiation of therapy. |
| 8. IF a vulnerable elder is newly started on an ACE inhibitor, THEN serum potassium and creatinine levels should be checked within 1 month of the initiation of therapy. |

* Performance of process required with administrative data specifications

† Documentation not assessed for administrative data

‡ Modification for substance abuse or dependence not required for administrative data

§ Treatment with coumadin required for administrative data specification, achievement of specific INR not required

NB - le programme complet ACOVE est disponible à l'adresse suivante :
(21)

ANNEXE 8 : Prescription Médicamenteuse du Sujet Âgé (PMSA) : quelques outils pratiques – Indicateurs de Pratique Clinique (IPC) de la HAS

Grilles d'évaluation de l'ordonnance du programme PMSA de la HAS

Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

Pathologies à traiter

| | | | |
|--------------------------|--|-----------------------------|--|
| NOM | | Date d'actualisation | |
| PRENOM | | | |
| Date de naissance | | Médecin | |

| PATHOLOGIES ACTUELLES | A traiter oui / non | Accord du patient oui / non | Classe médicamenteuse | Molécule (dénomination commune internationale) | Posologie |
|------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------|---|------------------|
| ... | | | | | |
| ... | | | | | |
| ... | | | | | |
| ... | | | | | |

Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

Révision d'une ordonnance

| | | | |
|--------------------------|--|-------------------------|--|
| NOM | | Date de révision | |
| PRENOM | | | |
| Date de naissance | | Médecin | |

| ORDONNANCE EN COURS | INDICATION ? (pathologie présente, SMR+*) | PAS de CI ? (comorbidités, fonction rénale, interactions) | POSOLOGIE optimale ? | GALENIQUE (et packaging) adaptés ? | A POURSUIVRE ? oui / non |
|----------------------------|--|--|-----------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| | | | |
|--------------------------|-------|---------------------------------|--|
| NOM | _____ | Date d'actualisation | |
| PRENOM | _____ | | |
| Date de naissance | _____ | Médecin | |

| INDICATION | DCI | NOM(s) COMMERCIAL (aux) | date introduction | Posologie | Durée | CRITERES et RYTHME du suivi | | SUIVI (date) |
|------------|-----|----------------------------|----------------------|-----------|-------|--------------------------------|-----------|-----------------|
| | | | | | | Efficacité | Tolérance | |
| ... | | | | | | | | |
| ... | | | | | | | | |
| ... | | | | | | | | |
| ... | | | | | | | | |
| ... | | | | | | | | |

Tableau PMSA Diagnostics

| Pathologies / Problèmes de santé | Preuves diagnostiques | Optim Diag? | Traitements / Alternatives non médicamenteuses | Optim Tt? | Remarques |
|--|--------------------------|----------------|--|--------------|-----------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| HAS <small>HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</small> | | Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé EVALUATION de l'ORDONNANCE (tout prescripteur) | | |
|---|---|--|---------------|-------------------|
| PATIENT | | ___/___/___ | Date | ___/___/___ |
| L'ordonnance | | oui (vrai) | non (faux) | non applicable |
| 1♥ | Est structurée par domaine pathologique | | | |
| 2♥ | Ne comprend pas plus de 2 psychotropes, BZD incluses (*) | | | |
| 3♥ | Ne comprend pas plus de 1 AINS | | | |
| 4♥ | Ne comprend pas plus de 1 BZD | | | |
| 5♥ | Ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux | | | |
| 6 | Ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est absolument contre indiquée | | | |
| 7 | Indique l'âge ou la date de naissance | | | |
| 8 | Est rédigée en DCI (dénomination commune internationale) | | | |
| 9 | Précise la durée de prise pour chaque médicament | | | |
| 10 | Précise posologie et répartition dans la journée de chaque médicament | | | |
| 11 | Précise la galénique pour chaque médicament | | | |

♥ Critères préconisés pour le suivi annuel, reposant sur un accord professionnel du groupe de travail.

PMSA - Programme Pilote 2006-2013 - Indicateurs de Pratique Clinique (IPC PMSA)

> 5 IPC pour prévenir la iatrogénie des psychotropes chez le sujet âgé

IPC AMI n°1 - Neuroleptiques chez le malade Alzheimer - janvier 2012

IPC AMI n°2 : Coprescription de psychotropes chez le sujet âgé - janvier 2012

IPC AMI n°3 : Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé - janvier 2012

IPC AMI n°4 : Date initiation du traitement connue pour tout psychotrope - janvier 2012

IPC AMI n°5 : Recherche chute tous les 3 mois si psychotropes - janvier 2012

> 6 IPC pour prévenir la iatrogénie des médicaments cardiovasculaires chez le sujet âgé

IPC AMI n°6 : Coprescription de diurétiques chez le sujet âgé - octobre 2012

IPC AMI n°7 : Coprescription d'antihypertenseurs chez le sujet âgé - octobre 2012

IPC AMI n°8 : Suivi ionogramme si association à risque majoré « diurétique de l'anse + diurétique thiazidique » ou « antialdostérone + inhibiteur du système rénine angiotensine » - octobre 2012

IPC AMI n°9 : Suivi du poids si diurétiques - octobre 2012

IPC AMI n°10 : Recherche hypotension orthostatique tous les 6 mois si antihypertenseurs - octobre 2012

IPC AMI n°11 : Contrôle de l'INR si AVK et introduction d'un antibiotique ou d'un antifongique - octobre 2012

NB : les fiches dédiées de chacun de ces IPC sont disponibles au téléchargement sur le site de la HAS : (22)

ANNEXE 9 : Score d'observance (Girerd)

Test d'évaluation de l'observance selon X. Girerd⁶

- **Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?**
- **Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?**
- **Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle?**
- **Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?**
- **Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?**
- **Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?**

Interprétation

- **0 oui = une bonne observance,**
- **1 à 2 oui = un minime problème d'observance**
- **≥ 3 oui = une mauvaise observance.**

NB : Il s'agit du test d'évaluation de l'observance actuellement recommandé aux professionnels de santé français par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/evaluer-l-observance-d-un-traitement-medicamenteux.php>

⁶ Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K et al Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé Presse med 2001 ; 30 1044-1048

RESUME

Titre : Prévalence et facteurs associés à la prescription sous-optimale des anti-thrombotiques selon les critères STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale. Etude observationnelle multicentrique en pharmacie d'officine.

Résumé :

OBJECTIF – Décrire la prévalence des prescriptions sous-optimales des anti-thrombotiques (AT) chez le sujet âgé en médecine générale, et en analyser les facteurs associés.

METHODE – Etude prospective multicentrique (75 officines de 11 départements français). Ont été inclus les sujets d'âge ≥ 75 ans venant chercher en officine les médicaments prescrits par leur médecin généraliste. Le recueil des données a été effectué par 75 étudiants en pharmacie via un questionnaire standardisé informatisé. Les prescriptions sous-optimales des AT ont été évaluées avec l'outil STOPP/START version 2014. Les facteurs associés à ≥ 1 critère STOPP-AT et à ≥ 1 critère START-AT ont été analysés (analyses uni et multivariée).

RESULTATS – Sur 1178 patients inclus (48,8% femmes, âge moyen 82,8 ans, 94% en Ile de France), 20% avaient ≥ 1 critère STOPP-AT, le plus fréquent étant la prescription d'AT malgré un haut risque hémorragique ; 12% avaient ≥ 1 critère START-AT, le plus fréquent étant l'absence d'AT en cas d'arythmie chronique. Les facteurs associés à la présence ≥ 1 critère STOPP-AT étaient le nombre de médicaments par ordonnance ([5-7[OR 5,63 IC[1,66-19,08] ; ≥ 10 OR 24,33 IC[7,55-78,38] $p < 0,001$) et un antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie (OR 2,23 IC[1,26-3,95] $p = 0,007$) ; l'omission de la durée de traitement sur l'ordonnance était le seul facteur associé à la présence d' ≥ 1 critère START-AT.

CONCLUSION – Les critères STOPP et START-AT sont fréquents dans les ordonnances des médecins généralistes pour les sujets âgés. Une révision ciblée de la prescription des AT pourrait être proposée pour les sujets polymédiqués et/ou avec un antécédent d'hospitalisation pour iatrogénie.

Mots clés : sujets âgés de 75 ans et plus, prescription médicamenteuse sous-optimale, prescription médicamenteuse inappropriée, analyse de prescription, outil STOPP/START, anti-thrombotique, anti-vitamine K, anti-coagulant oral direct, anti-aggrégant plaquettaire

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06

ABSTRACT

Title: *Inappropriate prescribing of anti-thrombotic therapy and associated factors in French outpatients aged 75 and over, using updated 2014 STOPP/START criteria. A prospective multicentric study in community pharmacies.*

Abstract :

OBJECTIVE – *To assess the prevalence of inappropriate prescribing of antithrombotic therapy (AT) in older outpatients and to examine the associated factors.*

DESIGN – *multicenter prospective study.*

SETTING – *75 pharmacies in 11 French départements.*

PARTICIPANTS – *1178 patients aged ≥ 75 years coming to community pharmacy with prescription from general practitioners (GP) (48.8% female, mean age 82.8; 94% in Paris and surroundings).*

DATA COLLECTION – *75 pharmacy trainee students collected data from patients structured interview and GP's prescription into an electronic case report.*

MEASUREMENTS – *Updated 2014 STOPP/START criteria regarding AT were applied to each prescription. Factors associated with ≥ 1 STOPP-AT criteria and with ≥ 1 START-AT criteria were studied (uni and multivariate analyses).*

RESULTS – *20% prescriptions had ≥ 1 STOPP-AT criteria and 12% ≥ 1 START-AT criteria. The most frequent STOPP and START-AT criteria were respectively AT prescribing despite a concurrent significant bleeding risk and omission of AT in chronic atrial fibrillation. Two factors were associated with ≥ 1 STOPP-AT criteria: the number of medications ([5-7[OR 5.63 IC[1.66-19.08]; ≥ 10 OR 24.33 IC[7.55-78.38] $p < 0.001$) and history of hospitalization for adverse drug reaction (ADR) (OR 2.23 IC[1.26-3.95] $p = 0.007$). The omission of drug treatment duration on prescription was the only factor associated with ≥ 1 START-AT criteria.*
CONCLUSION – *Suboptimal prescribing of AT are common in GP's prescriptions for older outpatients. A medication review focusing on AT in older patients with polymedication and history of ADR-related hospitalization could be suggested in ambulatory setting.*

Keywords: *aged 75 and over; prescription drug misuse; inappropriate prescribing; drug utilization review; STOPP/START criteria; anti-thrombotics*

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
F - 75270 Paris cedex 06 - France