



**HAL**  
open science

# L'ordonnance potentiellement non adaptée chez la personne âgée aux antécédents cardiovasculaires

Laure Tharaud

► **To cite this version:**

Laure Tharaud. L'ordonnance potentiellement non adaptée chez la personne âgée aux antécédents cardiovasculaires. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02020190

**HAL Id: dumas-02020190**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02020190v1>**

Submitted on 15 Feb 2019

**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.

Université de Picardie Jules Verne - U.F.R. DE PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le vendredi 27 avril 2018 par**

**Mademoiselle THARAUD Laure**

**L'ordonnance potentiellement non adaptée chez la  
personne âgée aux antécédents cardiovasculaires**

**Jury :**

**Président :**

M. le Professeur Michel BRAZIER,  
Professeur des Universités, Faculté de pharmacie d'Amiens

**Directeur :**

Mme le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,  
Maître de Conférences des Universités, Faculté d'Amiens,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire Amiens

**Membres :**

M. le Docteur Xavier BRISSET,  
Pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset-Paque

Mme le Docteur Catherine PRIEUR,  
Pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset-Paque

**Thèse n°**



Université de Picardie Jules Verne - U.F.R. DE PHARMACIE  
Année Universitaire 2017/2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le vendredi 27 avril 2018 par**

**Mademoiselle THARAUD Laure**

**L'ordonnance potentiellement non adaptée chez la  
personne âgée aux antécédents cardiovasculaires**

**Jury :**

**Président :**

M. le Professeur Michel BRAZIER,  
Professeur des Universités, Faculté de pharmacie d'Amiens

**Directeur :**

Mme le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,  
Maître de Conférences des Universités, Faculté d'Amiens,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire Amiens

**Membres :**

M. le Docteur Xavier BRISSET,  
Pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset-Paque

Mme le Docteur Catherine PRIEUR,  
Pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset-Paque

**Thèse n°3171**

# Remerciements

---

**A Monsieur le Professeur Michel BRAZIER,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accordé de votre temps. Merci pour votre disponibilité, votre réactivité, vos conseils et vos connaissances à ce sujet. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Catherine Prieur,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour toute la formation que tu m'as apporté tout au long de mes années études au sein de la pharmacie. Merci pour ta bonne humeur, ta présence, tes connaissances et ta motivation. Merci de m'avoir soutenue dans la quête de mon diplôme et dans la réalisation de cette thèse.

**A Monsieur le Docteur Xavier Brisset,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci d'avoir accepté de devenir maître de stage et de m'avoir poussé dans mes retranchements. Je vous remercie de m'avoir formé pendant ces quatre dernières années, d'avoir donné de votre temps et de votre patience.

**A toute l'équipe de la pharmacie Brisset-Paque,**

Merci pour toutes ces années à travailler à vos côtés. Merci pour les connaissances que vous avez su me transmettre. Merci pour votre soutien. Merci à Alice, Anne, Coralie, Elodie, Eric, Laurence, Maud. Merci à Madame Paque de m'avoir accueilli dans la pharmacie et d'avoir participé à ma formation.

### **A tous mes amis,**

Tout particulièrement à toi Raphaëlle qui a été avec moi depuis le début, mon binôme de TP. Merci pour ton amitié et ton soutien pendant toutes ces années et pour cette dernière ligne droite.

Merci à Joséphine, Léna, Amélie, Alban, Adrien et Paul pour m'avoir supporté pendant ces années, et aux souvenirs de nos soirées étudiantes, week-end et vacances qui seront inoubliables.

### **A mes parents,**

Merci pour votre soutien et de m'avoir encouragée pendant toutes ces années. Sans vous cela n'aurait pas été possible. Merci à ma mère d'avoir pris de son temps pour relire ce travail et pour corriger toutes mes fautes d'orthographe.

### **A ma sœur et Valentin,**

Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années.

### **A ma cousine Claire,**

Merci d'avoir été là dans cette dernière ligne droite. A nos voyages qui m'ont permis de me détendre pendant cette rédaction. De nouveaux souvenirs s'ajoutent à ceux de notre enfance et j'espère que bien d'autres s'y ajouteront.

### **A mes chats,**

Merci à Bubble d'avoir été là pendant la première année et jusqu'à la fin.

Merci à Haribo d'être mon partenaire, d'avoir cohabité avec moi à Amiens et d'avoir toujours été d'un réconfort immense.

Merci aux Chartreux, Turquoise et Lupin, d'avoir mis à l'épreuve ma patience.

Merci à Nikka et Nougat de m'avoir accompagnée pour cette dernière ligne droite lors de la rédaction.

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des annexes</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>I. La personne âgée</b> .....	<b>11</b>
A. Définition.....	11
B. Le concept de fragilité.....	12
C. Physiopathologie de la personne âgée.....	13
1. Les paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée.....	13
2. Les paramètres pharmacodynamiques chez la personne âgée.....	17
D. La polymédication.....	18
E. Les médicaments potentiellement inappropriés.....	19
F. Les médicaments anticholinergiques.....	21
1. Indications des médicaments anticholinergiques.....	21
2. Les effets atropiniques.....	23
3. Les échelles anticholinergiques.....	25
G. Les anticoagulants oraux direct.....	26
<b>II. Etude</b> .....	<b>28</b>
A. Objectifs.....	28
B. Matériels et méthodes.....	28
C. Résultats.....	31
1. Les médicaments potentiellement inappropriés.....	32
2. Les médicaments anticholinergiques.....	35
3. Les anticoagulants oraux direct.....	40
D. Interventions pharmaceutiques.....	42
<b>III. Discussion</b> .....	<b>45</b>
A. Les médicaments potentiellement inappropriés.....	45
B. Les médicaments anticholinergiques.....	51
C. Les anticoagulants oraux directs.....	56
D. Les interventions pharmaceutiques.....	58
<b>IV. CONCLUSION</b> .....	<b>60</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>61</b>

## Table des annexes

Annexe 1 : Echelle Anticholinergic Risk Scale .....	67
Annexe 2 : Echelle Anticholinergic Cognitive Burden .....	68
Annexe 3 : Echelle Anticholinergic Drug Scale.....	69
Annexe 4 : Fiche intervention pharmaceutique .....	70

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales modifications physiologiques chez la personne âgée pouvant modifier la pharmacocinétique .....	15
Tableau 2 : Résumé des outils utilisables pour la détection d'une prescription médicamenteuse inappropriée.....	19
Tableau 3 : Tableau des caractéristiques cliniques et biologiques de la population cible .....	31
Tableau 4 : Tableau représentant l'activité anticholinergique .....	38
Tableau 5 : Répartition des anticoagulants oraux directs en fonction de l'âge, du poids et de la clairance du patient.....	41
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des médicaments potentiellement inappropriés les plus courants .....	50
Tableau 7 : Points positifs et négatifs de PIM Check .....	54



## Liste des figures

Figure 1 : Concept de fragilité, Bouchon JP : 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? <i>Rev Prat</i> 1984 ; 34 : 888-92.....	12
Figure 2 : Facteurs de risque iatrogène chez la personne âgée d'après le moniteur des pharmacies, janvier 2018.....	16
Figure 3 : Les principaux médicaments anticholinergiques d'après le moniteur des pharmacies, février 2018 .....	22
Figure 4 : Représentation des conduites à tenir lors de l'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les populations à risque .....	27
Figure 5 : Les étapes de recrutement .....	28
Figure 6 : Nombre de médicaments potentiellement inappropriés par ordonnance par patient.....	32
Figure 7 : Répartition des médicaments potentiellement inappropriés par classe médicamenteuse.....	33
Figure 8 : Répartition en sous classes des médicaments appartenant au système nerveux (bleu), cardiovasculaire (rouge), muscle et squelette (violet).....	34
Figure 9 : Nombre de médicaments anticholinergiques par ordonnance par patient.....	35
Figure 10 : Relation entre le nombre de patients et les médicaments anticholinergiques .....	36
Figure 11 : Répartition des anxiolytiques .....	37
Figure 12 : Répartition des anticoagulants oraux directs en fonction du nombre de patients.....	40
Figure 13 : Répartition des interventions pharmaceutiques selon le classement ATC.....	42
Figure 14 : Le nombre d'interventions pharmaceutiques relié à la classe pharmaceutique .....	42
Figure 15 : Répartition des problèmes évoqués lors des interventions pharmaceutiques .....	43
Figure 16 : Répartition des alternatives thérapeutiques proposées.....	44
Figure 17 : Répartition du devenir des interventions pharmaceutiques.....	44

## Liste des abréviations

AC : Activité anticholinergique

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

AD : Antidépresseur

ADO : Anti diabétique oral

ALD : Affection de longue durée

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AOD : anticoagulants oraux direct

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVK : Anti-vitamine K

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

BZD : Benzodiazépine

EI : Effets indésirables

HTA : Hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : Interaction médicamenteuse

IP : Intervention pharmaceutique

IR : Insuffisance rénale

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

MAC : Médicaments anticholinergiques

MPI : Médicaments potentiellement inappropriés

NL : Neuroleptique

OAP : Œdème aigu du poumon

OPNA : ordonnance potentiellement non appropriée

PMI : Prescriptions médicamenteuses inappropriés

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SFPC : Société française de pharmacie clinique

TAVI : Implantation d'une valve aortique par voie percutanée

# Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le vieillissement est un phénomène planétaire.<sup>1</sup> La population des sujets âgés est celle qui augmente le plus rapidement. Entre 2015 et 2050, la proportion des personnes de plus de 60 ans va presque doubler (actuellement estimée à 12%).<sup>2</sup>

Différentes études ont montré que les effets indésirables médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans.<sup>3</sup> La iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 10 à 20% des hospitalisations<sup>4</sup> et 20% des hospitalisations des plus de 80 ans sont liées en tout ou en partie à un médicament.<sup>5</sup>

La iatrogénie peut être considérée comme évitable (due à une erreur thérapeutique, une mauvaise observance, automédication) ou non évitable (effets indésirables imprévisibles). Les effets indésirables les plus rencontrés sont principalement d'origine cardiovasculaire (hypotension orthostatique, troubles du rythme), neuropsychique (confusion, syndromes extrapyramidaux) et digestive (trouble du transit).<sup>6</sup>

L'ordonnance potentiellement non adaptée (OPNA) correspond à la prescription d'ordonnance potentiellement non appropriée, cela regroupe : la prise de médicament non indiqué, un mauvais choix de médicament, une posologie inadéquate, l'omission d'un médicament indiqué.<sup>7</sup>

Le pharmacien est en première ligne pour détecter les OPNA. Il côtoie le patient et a un accès direct aux ordonnances. Lors de la dispensation, il peut détecter les médicaments potentiellement inappropriés ou les médicaments à forte charge anticholinergique qui peuvent être considérés comme des médicaments non adaptés chez la personne âgée. Cette détection permet de réduire la iatrogénie médicamenteuse évitable.

L'objectif principal de ce travail est de détecter chez la personne âgée, ayant des antécédents cardiovasculaires, les principales ordonnances potentiellement non adaptées qui contiennent des MPI ou des médicaments à fort effet atropinique. Ce travail a aussi consisté à observer la prescription des anticoagulants oraux directs (AOD) dans cette population et les facteurs de risque d'hémorragies liés à la prescription de ce type de médicaments à risque.

# I. La personne âgée

## A. Définition

L'âge seuil proposé par l'organisation mondiale de la santé pour définir une personne âgée est de 65 ans. De nos jours une personne est considérée comme âgée à partir de 75 ans et de grand âge à plus de 85 ans.

Les personnes âgées représentaient 3,8% de la population française en 1950, alors qu'en 2015 cette proportion est passée à 9,3%.<sup>8</sup>

Ce vieillissement de la population est dû à une augmentation de l'espérance de vie.

Le vieillissement est l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme. Il résulte de facteurs génétiques et environnementaux.

Le vieillissement physiologique correspond à la sénescence (lente dégradation des fonctions de l'organisme), cela entraîne une modification des paramètres pharmacocinétiques.

Les personnes âgées ont un statut de patient polypathologique (plus de 10% de la population gériatrique est considérée comme polypathologique). Elles ont une fragilité physique, psychique et/ ou socio économique, et ont un risque élevé de développer une perte d'autonomie et de dépendance.

Une personne âgée est caractérisée par son âge, on peut y ajouter des critères de fragilité spécifiques.

## B. Le concept de fragilité

Au cours du vieillissement, 3 catégories se distinguent : les seniors robustes, les seniors ayant une affection handicapante et les seniors fragiles (perte de capacité non liée à la maladie).

La fragilité est un syndrome clinique se traduisant par une diminution des capacités physiologiques de réserve, altérant les mécanismes d'adaptation à un stress. On pourrait définir la fragilité par l'association de plusieurs critères tels que l'âge de plus de 85 ans, la polymédication (plus de 4 médicaments), l'altération des fonctions cognitives, la dépression, la dénutrition, la sédentarité, la perte d'autonomie fonctionnelle, l'isolement socio-affectif.

Le concept de fragilité peut être expliqué par 3 éléments (figure 1) : l'effet du vieillissement (1), l'effet d'une ou plusieurs pathologies chroniques (2) et un facteur aigu entraînant la décompensation (3)

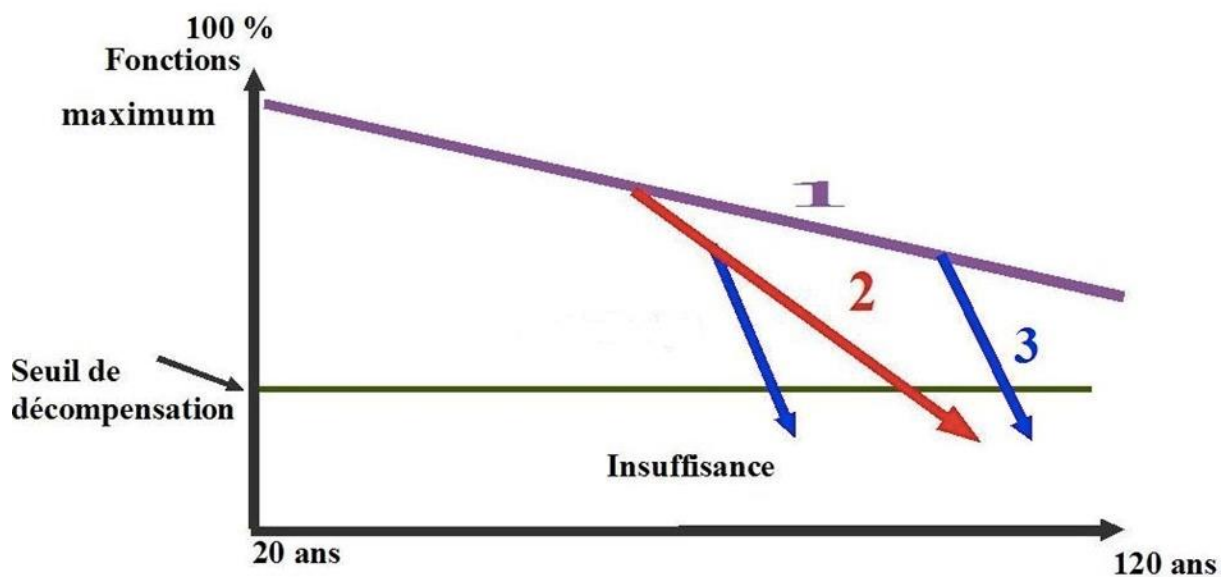


Figure 1 : Concept de fragilité, Bouchon JP : 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? Rev Prat 1984 ; 34 : 888-92.

## C. Physiopathologie de la personne âgée

### 1. Les paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée

Les effets pharmacologiques observés chez le sujet âgé peuvent être différents de ceux observés chez le sujet jeune car il existe des modifications d'ordre pharmacocinétiques (tableau 1).

L'absorption : Il y a peu de modification chez les sujets âgés pour l'absorption des médicaments. Mais on peut tout de même observer une diminution de la sécrétion d'acide gastrique qui est due à une augmentation du pH gastrique ce qui affecte les médicaments nécessitant une transformation en milieu acide (comme par exemple acétylsalicylate de lysine).<sup>9</sup>

La vidange gastrique, la motilité intestinale ainsi que le débit sanguin diminuent avec le vieillissement.<sup>10</sup>

La vitesse d'absorption est un paramètre pharmacocinétique modifié avec l'âge. Pour observer ce changement, il faut s'aider du *t<sub>max</sub>*, qui correspond au temps observé au pic de concentration maximum *C<sub>max</sub>* sur la courbe pharmacocinétique. Ce *t<sub>max</sub>* nous permet d'apprécier le temps de l'absorption et pour certains médicaments on observe chez la personne âgée un *t<sub>max</sub>* augmenté soit une absorption ralentie.

La distribution : Le but de cette étape est de permettre aux médicaments de quitter le compartiment sanguin pour être distribués aux compartiments tissulaires afin d'atteindre leurs sites d'action. On apprécie cette étape par le volume de distribution. La personne âgée a une augmentation de la masse graisseuse et une diminution de la masse musculaire, ce qui provoque une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles (ce qui peut entraîner un risque d'accumulation de la molécule ainsi qu'une augmentation de leur demi-vie d'élimination)<sup>10</sup> et une diminution de celles hydrophiles. (Exemple de molécule lipophile : lercanidipine et molécule hydrophile : silice)

De plus, il existe une modification de la fixation aux protéines plasmatiques. L'action pharmacologique est définie par le pourcentage de liaison du médicament aux protéines plasmatiques, seule la concentration libre (forme active) se répartit dans les tissus.<sup>11</sup>

Les médicaments peuvent se lier sur différentes protéines telles que l'albumine, les lipoprotéines, les glycoprotéines. L'albumine est la plus répandue dans le plasma, elle est capable de lier les médicaments acides et basiques sur des sites de liaisons spécifiques. La concentration en sérum d'albumine est plus faible chez les sujets âgés que chez le sujet adulte. On observe une hypoalbuminémie qui est due à une diminution de la fonction rénale ou une malnutrition. Il y aura donc une augmentation de la fraction libre des médicaments ce qui entraîne : une diminution transitoire de la concentration plasmatique totale, une augmentation des concentrations tissulaires, une modification du volume de distribution (qui pourra être à l'origine d'une majoration des effets thérapeutiques ou voire des effets toxiques).

La modification du volume de distribution d'un médicament dépend de ses caractéristiques physicochimiques et de sa liaison aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme hépatique : on peut observer une diminution de la masse hépatique, du débit sanguin hépatique et du pouvoir métabolique hépatique qui entraîne une diminution de l'effet de premier passage hépatique. Les voies métaboliques de phase I sont les plus touchées en raison de la diminution de l'activité des enzymes (en particulier du cytochrome P450).

Les médicaments à forte extraction hépatique seront les plus touchés (comme par exemple le paracétamol, le répaglinide) par cette réduction du débit hépatique qui entraîne une diminution de la clairance hépatique.<sup>10</sup>

L'excrétion rénale : il y a une diminution du flux sanguin, du débit de filtration glomérulaire, une perte de la fonction tubulaire et une diminution de réabsorption. On utilise les valeurs de la clairance à la créatinine pour estimer l'état fonctionnel du rein. Une baisse de la clairance rénale est observée chez le sujet âgé, ce qui entraînera une adaptation de la posologie des médicaments à élimination rénale ou les médicaments dont le métabolite actif est éliminé par voie rénale.<sup>10</sup>

Une non adaptation posologique peut entraîner une accumulation entraînant des effets non souhaités voire toxiques.

Pour évaluer la fonction rénale, nous pouvons utiliser les formules suivantes :

- Cockcroft & Gault utilisant la clairance de créatinine (formule utilisée pour le RCP (résumé des caractéristiques du produit) et pour les adaptations posologiques
- MDRD (Modified Diet in Renal Disease) et CKD-EPI qui utilisent le débit de filtration glomérulaire (DFG)

Pour estimer la fonction rénale chez le sujet âgé, on utilise préférentiellement la formule de MDRD ou CKD-EPI désindexée à la surface corporelle du patient. Car chez la personne âgée il y a une différence importante entre la clairance de créatinine et le DFG. La formule de Cockcroft & Gault va être sous estimée pour les personnes de plus de 65 ans, ce qui entraîne un risque de sous dosage et sera sur estimée (risque de surdosage) si il y a un IMC>30kg/m<sup>2</sup>.

ABSORPTION	Diminution de la sécrétion de l'acide gastrique
	Diminution de la vitesse de vidange gastrique
	Diminution du débit sanguin
	Diminution de la surface d'absorption
DISTRIBUTION	Diminution de la masse corporelle
	Diminution de l'eau corporelle
	Diminution de la vascularisation tissulaire
	Augmentation de la masse grasseuse
METABOLISME	Diminution de la masse hépatique
	Diminution du débit sanguin hépatique
	Diminution du pouvoir métabolique hépatique
ELEMINATION	Diminution du flux sanguin rénal
	Diminution du débit de filtration glomérulaire
	Diminution de la fonction tubulaire

**Tableau 1 : Principales modifications physiologiques chez la personne âgée pouvant modifier la pharmacocinétique**



Les modifications des paramètres pharmacocinétiques de la personne âgée vont entraîner des facteurs de risque iatrogène plus important (figure 2).

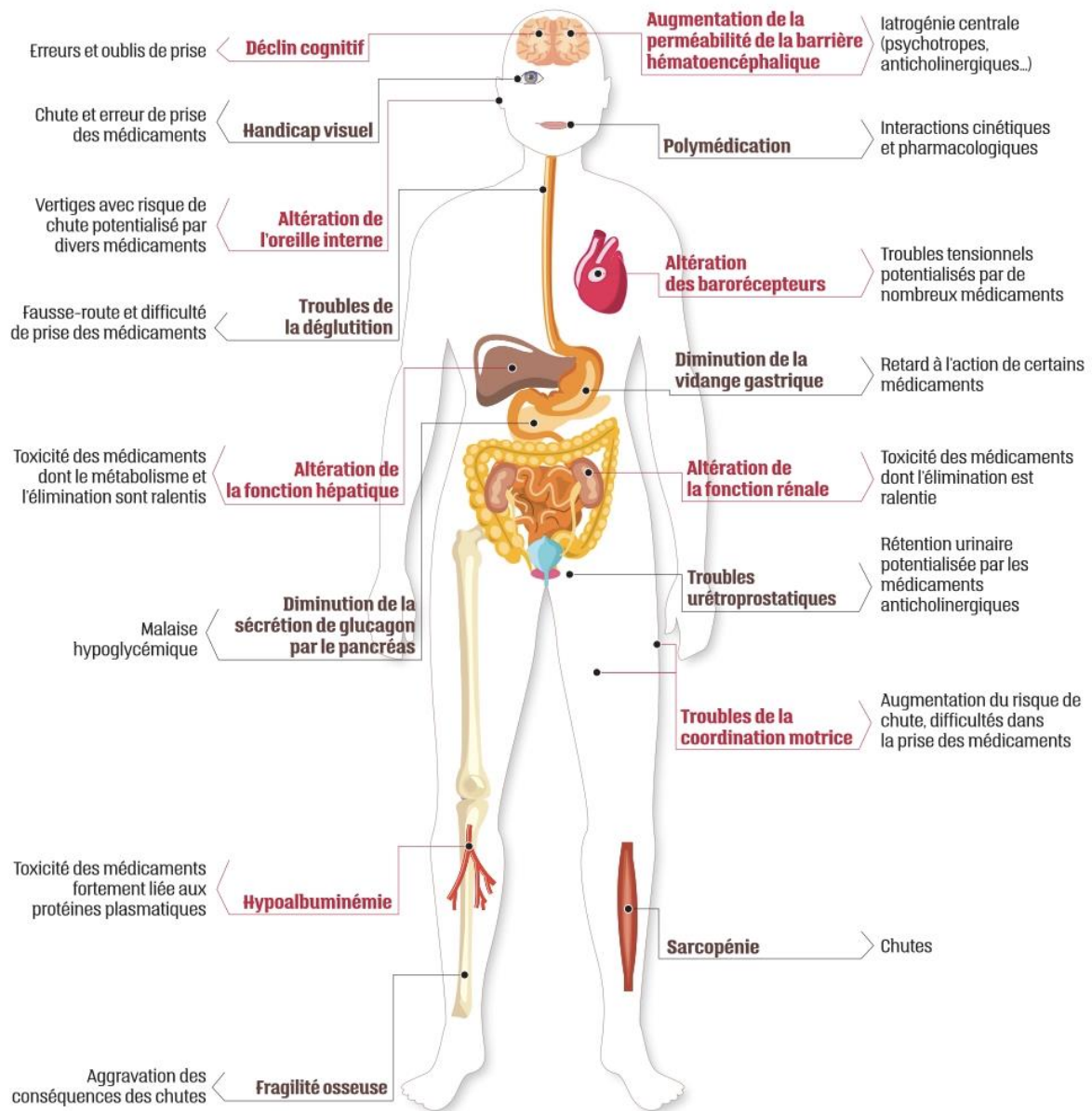


Figure 2 : Facteurs de risque iatrogène chez la personne âgée d'après le moniteur des pharmacies, janvier 2018

## 2. Les paramètres pharmacodynamiques chez la personne âgée

Le vieillissement a un retentissement au niveau des organes et des systèmes corporels. L'impact sur la sensibilité des médicaments est variable, cela dépend de la variation de l'effet du médicament sur le récepteur, du nombre de récepteurs. On peut observer une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs ainsi qu'une modification de sensibilité.

Les principaux changements sont :

- une altération de certains systèmes de régulation de l'homéostasie :

La sensibilité des barorécepteurs est diminuée avec l'âge ce qui peut entraîner un risque plus élevé face aux hypotensions orthostatiques lors de la prise d'un traitement antihypertenseur.

La sécrétion gastrique et la vidange gastrique sont diminuées, donc la prise d'AINS peut amener à un risque plus élevé de toxicité gastrique. La régulation de la glycémie est altérée, la survenue d'hypoglycémie avec de l'insuline, des sulfamides hypoglycémifiants ou des  $\beta$  bloquants est plus présente.

La prise d'anticholinergiques entraîne une majoration de leurs effets indésirables due à une altération de l'innervation du système parasympathique chez la personne âgée.

Les effets déprimeurs centraux des benzodiazépines sont augmentés en raison de l'augmentation de la sensibilité du SNC.

Certains médicaments comme la warfarine sont plus sensibles sans qu'il n'y ait de modifications pharmacocinétiques.

- une altération des récepteurs et / ou des voies de signalisation :

La réponse aux récepteurs agonistes  $\beta$  adrénergiques et  $\beta$  bloquants est diminuée, cette diminution est due à la concentration d'AMPc diminuée et non pas à la diminution des récepteurs sur les organes cibles.

Le risque de survenue de syndrome parkinsonien est augmenté avec la prise de neuroleptiques puisqu'il y a une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques et de concentration de dopamine dans le cerveau.

## D. La polymédication

La polymédication est définie par l'organisation mondiale de la santé comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Elle est courante chez la personne âgée et reste avant tout une chance. Seulement cette polymédication entraîne également :

- un risque majoré d'effets indésirables
- une augmentation du risque de syndrome gériatrique (syndrome qui n'est pas lié à une maladie précise ni à un tableau clinique précis)
- une moins bonne observance
- une augmentation de la morbi-mortalité<sup>12 13</sup>

La prescription chez le sujet âgé doit ainsi être optimisée et **l'ordonnance potentiellement non adaptée** (OPNA) évitée. L'OPNA comporte plusieurs modalités de prescription : l'excès de traitement = overuse, la prescription inappropriée : misuse et l'insuffisance de traitement = underuse.

L'excès de traitement est défini par l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité. La connaissance pour chaque médicament du niveau de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) donné par la HAS apparaît intéressant pour étudier « l'overuse ».

La prescription inappropriée est définie par l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Depuis quelques années de nombreuses listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée (> 75 ans) ont été publiées : les critères de Beers, la liste de Laroche, le STOPP/START.

Enfin l'insuffisance de traitement est définie par l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets âgés ayant une pathologie pour laquelle un ou plusieurs médicaments ont montré leur efficacité.<sup>14</sup> Cet underuse est le plus difficile à appréhender pour le pharmacien en officine car il nécessite une connaissance du terrain clinique, des pathologies, des symptômes, des diagnostics.

## E. Les médicaments potentiellement inappropriés

Les **médicaments potentiellement inappropriés** (MPI) chez la personne âgée sont des substances dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques.<sup>15</sup>

Plusieurs consensus d'experts ont permis la publication de liste de MPI. Les critères de Beers sont les premiers à être publiés en 1991. Depuis chaque pays a adapté la liste en fonction des pratiques. Dans le tableau 2 sont regroupées les différentes sources les plus utilisées en France pour identifier les MPI<sup>16 17 18</sup>

<b><u>Critères de Beers</u></b> <sup>19</sup>	<b><u>Stopp/Start</u></b> <sup>20</sup>	<b><u>Laroche</u></b> <sup>15</sup>
1991	2015	2007
Classe les traitements à risque iatrogène	Dépiste les PMI, détecte les IM et EI, détecte l'omission de médicaments sur ordonnance	Liste des PMI Etablit le rapport bénéfice/risque
Pour les personnes âgées de plus de 75 ans	Pour les personnes âgées de plus de 75 ans	Pour les personnes âgées de plus de 75 ans
Regroupe : -34 médicaments potentiellement inappropriés -14 médicaments pour affection fréquente -14 médicaments à utiliser avec précaution	Classement par organes STOPP : contient 65 médicaments potentiellement inappropriés START : contient 22 cas de défaut de prescription	Classement par 3 catégories : -B/R défavorable -B/R défavorable selon la clinique -B/R défavorable et efficacité discutable
Proposition de remplacement avec une stratégie moins agressive	Proposition d'alternative thérapeutique	Proposition d'alternative thérapeutique

**Tableau 2 : Résumé des outils utilisables pour la détection d'une prescription médicamenteuse inappropriée**

### Abréviations :

*B/R : balance bénéfice/risque, EI : effet indésirable, IM : interaction médicamenteuse*

*PMI : prescription médicamenteuse inappropriée*

La **Liste de Laroche** de 2007 est la liste de MPI adaptée à la pratique médicale française. Elle a l'avantage de proposer des alternatives thérapeutiques aux MPI.

La liste classe les critères en 3 catégories :

- critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable
- critères avec rapport bénéfice/risque défavorable selon la situation clinique
- critères avec rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

Au sein de cette liste sont regroupés 34 critères parmi lesquels 29 MPI et 5 situations cliniques particulières (Hypertrophie bénigne de la prostate, glaucome, démence, constipation, incontinence urinaire) :

- 25 critères considèrent que le médicament inapproprié est un rapport bénéfice/risque défavorable,
- 1 critère considère une efficacité discutable,
- 8 critères à la fois les deux : rapport bénéfice/risque défavorable et efficacité discutable.

Cette liste peut être employée comme un guide pour la rédaction d'une ordonnance permettant d'alerter le médecin et l'aider à choisir des alternatives thérapeutiques.<sup>15</sup>

## F. Les médicaments anticholinergiques

### 1. Indications des médicaments anticholinergiques

Les **médicaments anticholinergiques** (MAC) ont différentes appellations :

- anticholinergiques
- atropiniques
- anti muscariniques
- antagonistes cholinergiques
- parasymphomimétiques

Ils sont utilisés dans de nombreuses pathologies ou symptômes comme l'incontinence urinaire, la sédation, l'allergie, la dépression, les maladies cardiovasculaires, les troubles digestifs, les troubles psychiatriques et la maladie de Parkinson.

Ils sont contre indiqués en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, de rétention urinaire chronique, de cardiopathie décompensée, de glaucome à angle fermé.

Ils sont à prescrire avec précaution dans le cas d'une démence (si utilisation, il y aura aggravation de l'état cognitif), de constipation chronique (risque d'occlusion intestinale) et dans les troubles du comportement.<sup>21</sup>

L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments à propriétés anticholinergiques est rependue chez la personne âgée ce qui expose cette population à un risque accru d'effets indésirables. Certains médicaments vont être connus pour leurs propriétés mais d'autres tels que le furosémide ou la warfarine sont prescrits sans connaissance de leurs charges anticholinergiques.<sup>22 23</sup>

Ces molécules sont utilisées pour leurs avantages thérapeutiques au dépend de la charge anticholinergique ou de certains effets néfastes pour la personne âgée.

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires de ces médicaments pour deux raisons : ils sont poly médicamentés (accumulation des MAC) et plus sensibles aux effets secondaires anticholinergiques (dû à leur vieillissement physiologique).<sup>22</sup>

La figure 3 illustre les différents MAC en fonction de leur classe pharmacologique.

## Principaux médicaments à propriétés atropiniques

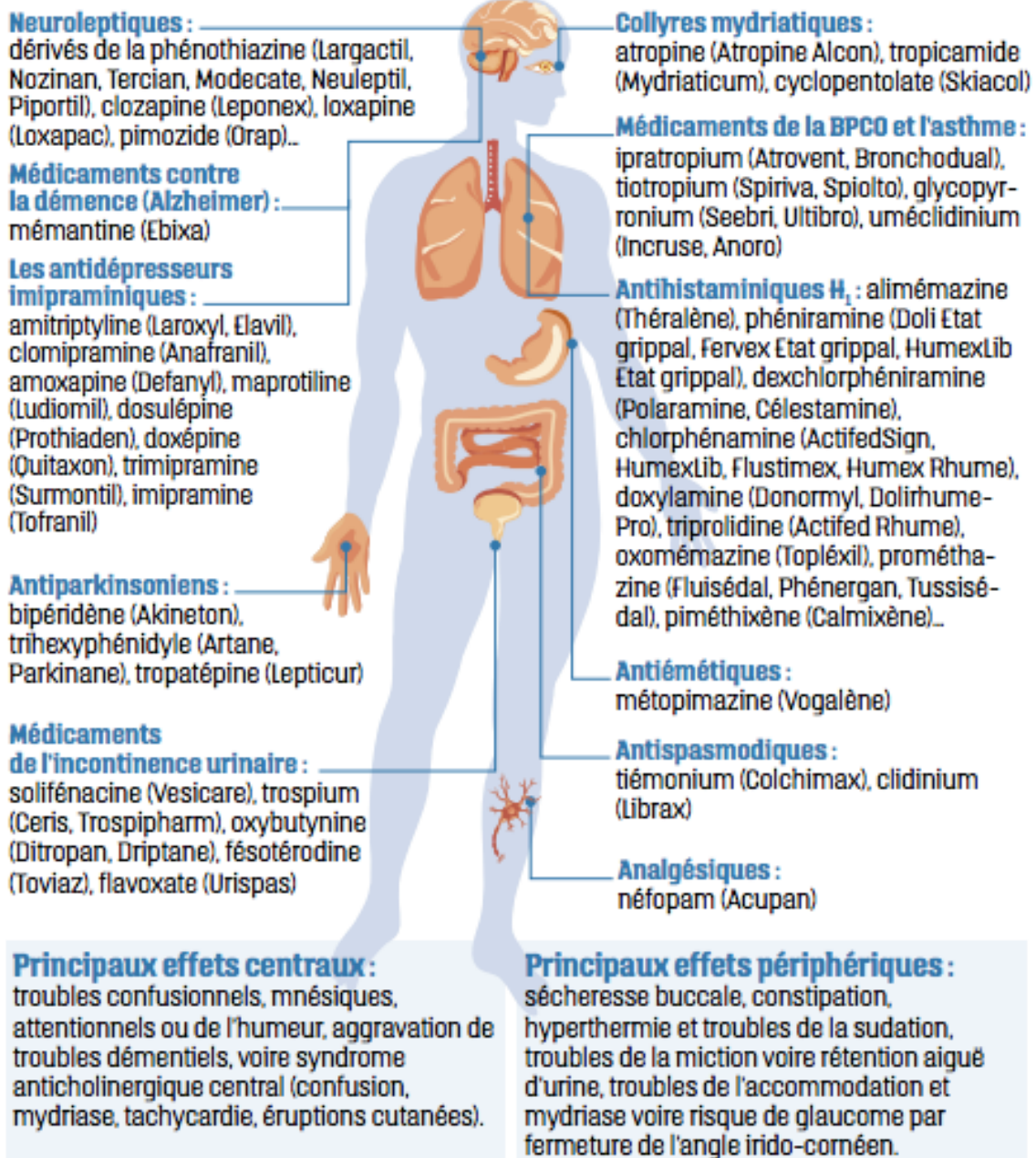


Figure 3 : Les principaux médicaments anticholinergiques d'après le moniteur des pharmacies, février 2018

La **liste de Laroche** contient de nombreux MAC ; 13 classes de médicaments sur 34 ont des propriétés atropiniques : les antidépresseurs imipraminiques (ex : amytriptyline), les neuroleptiques phénothiazines (ex : cyamémazine), les hypnotiques aux propriétés anticholinergiques (ex : alimémazine) les antihistaminiques de première génération (ex : hydroxyzine), les antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques (ex : oxybutynine), les benzodiazépines à demi-vie longue (ex : diazépam), les anti hypertenseurs d'action centrale (ex : rilménidine), les inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate (ex : nifédipine 20mg), et les classes des médicaments utilisés dans l'incontinence urinaire, démence, antiparkinsoniens, constipation chronique, glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate.

## *2. Les effets atropiniques*

Les médicaments anticholinergiques inhibent l'action de l'acétylcholine qui est un neuromédiateur présent dans le système nerveux central et système nerveux parasympathique. Ils agissent sur les récepteurs muscariniques et inhibent ainsi les réponses à la médiation par l'acétylcholine. <sup>24</sup>

Cette classe pharmacologique entraîne des effets périphériques tels que : constipation, rétention urinaire aigue, sécheresse buccale, xérophtalmie, tachycardie, vision trouble, mydriase, troubles de l'accommodation. <sup>25</sup> Mais aussi des effets centraux tels que : trouble de la mémoire, troubles des fonctions exécutives, confusion mentale, désorientation spatio-temporelle, troubles du comportement, agitation, hallucinations.

<sup>26</sup>

Le tableau 3 permet de résumer l'ensemble des effets entraînés par l'acétylcholine et les médicaments anticholinergiques.



	<b>Acétylcholine</b>	<b>Anticholinergiques</b> (effets indésirables des médicaments anticholinergiques)
<b>Effets périphériques</b>	Myosis	Mydriase
	Diminution du tonus intraoculaire	Augmentation de la pression intraoculaire (risque de glaucome)
	Bronchoconstriction	Bronchodilatation
	Augmentation des sécrétions (salive, larmes, sueur)	Diminution des sécrétions
	Augmentation du péristaltisme intestinal	constipation
	Diminution du tonus sphincter	Dysurie
	Ralentissement de la fréquence cardiaque (inotrope négatif, chronotrope négatif)	Tachycardie
<b>Effets centraux</b>	Mémorisation, apprentissage	Désorientation, hallucinations, confusion

Tableau 3 : Les effets de l'acétylcholine et des médicaments anticholinergiques

### 3. Les échelles anticholinergiques

De nombreuses échelles ont été publiées, permettant d'évaluer l'effet atropinique des médicaments.<sup>27 28 29 30 31</sup>

En pratique, trois échelles sont couramment utilisées <sup>22</sup> :

- **Anticholinergic risk scale (ARS).**<sup>26</sup> Elle prend en compte environ 500 médicaments qui sont fréquemment prescrits et évalue le potentiel anticholinergique de chacun et les classe selon 4 niveaux de 0 à 3.  
Niveau 0 : aucune charge anticholinergique  
Niveau 1 : charge anticholinergique modérée  
Niveau 2 : charge anticholinergique élevée  
Niveau 3 : charge anticholinergique très élevée
- **Anticholinergic cognitive scale (ACS).** Elle évalue spécifiquement les effets cognitifs et établit des scores de 1 à 3 montrant un possible effet sur la cognition à un effet modéré ou sévère.<sup>32</sup>
- **Anticholinergic drugs scale (ADS).** Cette échelle a été réalisée à partir d'une étude du dosage radio-immunologique de l'affinité des récepteurs muscariniques et des médicaments anticholinergiques chez le rat. Les médicaments sont classés par niveau de 0 à 3.<sup>33</sup>

L'échelle du risque anticholinergique (ARS) n'inclue pas de nombreux médicaments couramment prescrits en gériatrie. Concernant les deux autres échelles, il existe très peu de différences entre elles. Certaines molécules sont présentes dans une échelle et pas dans l'autre. Par exemple, l'oxazépam a un score à 1 dans l'échelle ADS et il n'est pas répertorié dans celle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB).

L'utilisation des différentes échelles anticholinergiques permet de donner un score global de l'activité anticholinergique.

Ex : pour le furosémide : score ARS : 0, score ACS : 1, score ADS : 1

Donc selon l'échelle utilisée le furosémide n'a pas la même charge anticholinergique

Il y a donc addition de chaque score des différentes échelles qui donne un score global de l'activité anticholinergique.

## G. Les anticoagulants oraux direct

Les anticoagulants sont les médicaments les plus impliqués dans la iatrogénie médicamenteuse. Selon l'étude ENEIS 2, les anticoagulants ont été la cause d'un tiers des évènements indésirables graves médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation.<sup>34 35</sup> Une attention toute particulière a été accordée aux **anticoagulants oraux directs** (AOD) car lors du commencement de la rédaction de ce travail, ils figuraient dans la liste institutionnelle des médicaments à risque pour la personne âgée. Car cette dernière cumule les facteurs de risque hémorragique comme la diminution de l'excrétion rénale, où les faibles poids pouvant être lié à la dénutrition.

Parmi les AOD, il existe les anti IIa et les anti Xa.

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (anti IIa). Il est utilisé en prévention des accidents vasculaires cérébraux et pour le traitement de l'ACFA. Et en curatif pour les thromboses et embolie pulmonaire. Une surveillance est recommandée chez les patients de moins de 50kg. Son utilisation est plus risquée chez la personne âgée car il a une élimination principalement rénale.

Il est contre indiqué lorsque la clairance (selon Cockcroft & Gault) est inférieure à 30 mL/min. Il existe un antidote pour le dabigatran (idarucizumab).

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs direct du facteur Xa. Ils ont un délai d'action lent et une élimination principalement rénale. Ils sont utilisés en traitement préventif des phlébites et en curatif pour une embolie pulmonaire pour le rivaroxaban. Ils sont tous deux une alternative à l'utilisation de l'AVK.

Une adaptation posologique sera effectuée :

- pour l'apixaban, lorsque le patient a une insuffisance rénale, âgé de plus de 80 ans et pesant moins de 60 kg
- pour le rivaroxaban, lorsque le patient a une insuffisance rénale

Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale (Cl<30 mL/min).

L'utilisation de ces AOD ne réacquière aucune analyse biologique, aucune restriction alimentaire.

L'effet indésirable le plus récurrent est l'hémorragie. Le risque hémorragique est aussi élevé qu'avec l'utilisation des anti vitamines K.

Chez la personne âgée, il existe un risque d'accumulation des AOD du à leur métabolisation et élimination par voie rénale. La posologie est à adapter à la fonction rénale du patient. Si le patient âgé à une  $Cl < 30$  mL/min, la classe des AOD n'est pas recommandée.<sup>36</sup>

La recommandation du RCP de ces médicaments est d'utiliser la formule de Cockcroft and Gault pour évaluer l'adaptation posologique ou la contre indication à l'utilisation du médicament. Mais on a vu précédemment que la formule MDRD ou CKD-EPI était à privilégier chez la personne âgée.

La figure 4 permet d'observer les conduites à tenir lorsque le patient correspond à une population particulière. Si une adaptation posologique est recommandée ou même une contre indication absolue à l'utilisation.

Populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées

Populations particulières	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		
	ETE/	FR	ETE/	FR	ETE/EP	ETE/	FR
Insuffisance rénale ClCr (cockcroft) en mL/min	ClCr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < ClCr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin	Prudence ↘ posologie
	30 < ClCr < 50	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin		Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin	
	Cr <sub>créatinine</sub> ≥ 133 uM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg						Prudence ↘ posologie
Affection hépatique (HT)	IH ou MH	Contre Indiqué	Contre Indiqué				
	AT + coagulopathie et RSCS			Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué
	RSAT/PLAT > 2 x LSN	Déconseillé	Déconseillé				Prudence
	IH sévère IH légère/modérée						Déconseillé Prudence
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + AAS
	> 80 ans		Prudence ↘ posologie	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr <sub>créatinine</sub> ≥ 133 uM/L						Prudence ↘ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence				
	≤ 60 kg + Cr <sub>créatinine</sub> ≥ 133 uM/L						Prudence ↘ posologie
	> 110 kg	Prudence					
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal	Prudence	Prudence ↘ posologie si besoin					

(d'après Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance (ANSM) page 48)

Figure 4 : Représentation des conduites à tenir lors de l'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les populations à risque

## II. Etude

### A. Objectifs

Détecter les **ordonnances potentiellement non appropriées** (OPNA) chez des patients de plus de 75 ans hospitalisés dans une unité de soins. Proposer des optimisations des thérapeutiques et vérifier leurs acceptations.

### B. Matériels et méthodes

#### Période de l'étude :

Etude prospective menée sur 3 mois dans une unité de soins au cours du stage de 5<sup>ème</sup> année Hospitalo-Universitaire. La figure suivante résume les différentes étapes de l'étude.

#### Modalités de recrutement :

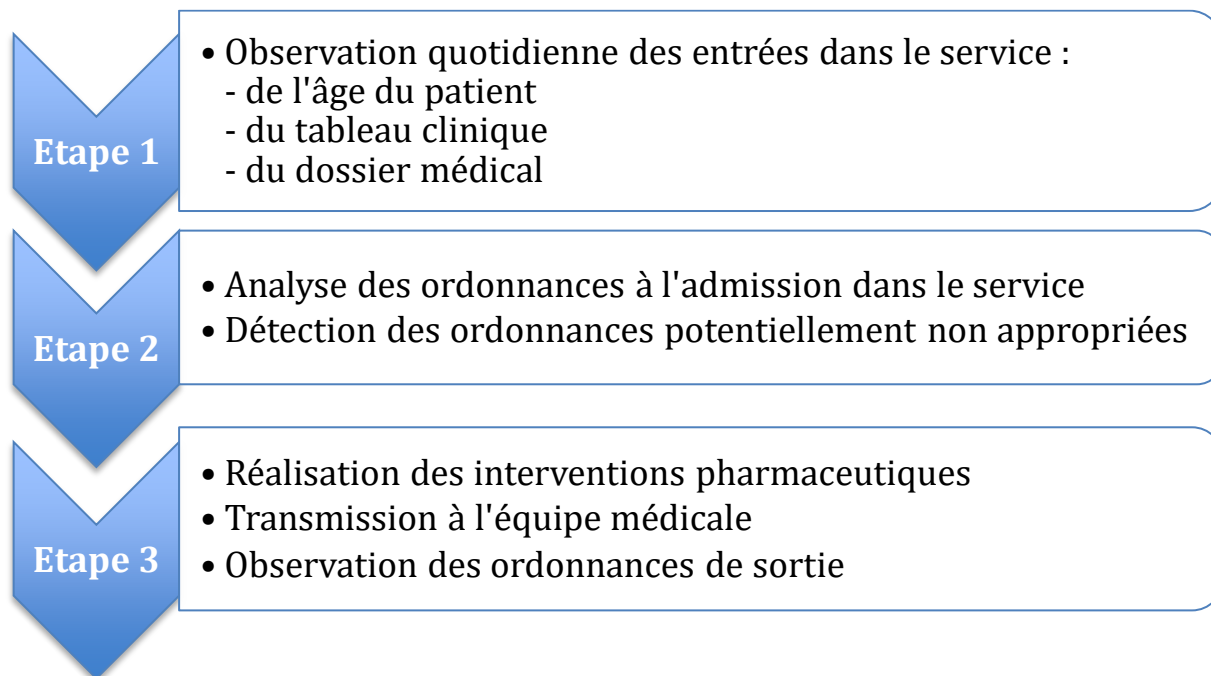


Figure 5 : Les étapes de recrutement

### Critères d'inclusion :

- Homme ou femme âgé de 75 ans ou plus
- Patients ayant une OPNA à son admission dans le service

### Critères non inclusion :

- Patient en hébergement temporaire dans le service

### Outils nécessaires à la réalisation de l'étude :

- la Liste de Laroche <sup>21</sup>
- les échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments<sup>22</sup>
- la fiche technique des médicaments inappropriés aux sujets âgés interne à l'établissement
- fiche évaluant le score anticholinergique
- le Vidal
- les prescriptions informatisées sur le Logiciel d'aide à la prescription
- le classement ATC <sup>37</sup>. Ce classement permet de répartir les médicaments en différents groupes selon l'organe, le système sur lequel ils agissent, les propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques.

Il y a différents niveaux pour annoter la classe précise d'un médicament :

- premier niveau : groupe anatomique (14 familles, annotées par une lettre)
- deuxième niveau : définit le sous groupe pharmacologique ou thérapeutique (annoté par 2 chiffres)
- troisième et quatrième niveau : sous groupes chimiques et pharmacologiques/thérapeutiques (annotés par une 2<sup>ème</sup> et une 3<sup>ème</sup> lettre)
- cinquième niveau : indique la substance chimique (2 derniers chiffres)

- Les interventions pharmaceutiques sont tracées et classées selon la méthode de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Ce qui permet de renseigner :
  - la date de l'intervention
  - les initiales du nom et prénom du patient
  - le sexe du patient
  - la date de naissance du patient
  - le type de problème, 12 choix sont possibles : non conforme au livret, contre indication, surcoût, indication non traitée, posologie insuffisante/excessive, médicament non indiqué, interaction médicamenteuse, voie d'administration non appropriée, effets indésirables, traitement non requis, monitoring à suivre
  - intervention : adaptation posologie, ajout médicament, arrêt, échange/substitution, choix du mode d'administration, suivi thérapeutique, optimisation de l'administration
  - médicament posant problème
  - DCI du médicament
  - Famille du médicament : voie digestive, sang, système cardiovasculaire, dermatologie, système urogénital, hormones systémiques, anti infectieux systémique, anti néoplasique, muscle/squelette, système nerveux, antiparasitaire, système respiratoires, organe sensoriels, divers
  - Devenir de l'intervention : acceptée, non acceptée, accord/non fait, non renseignée
  - Contexte : explication rapide de la situation

## C. Résultats

Lors de ce travail, 45 patients ont été recrutés. La moyenne d'âge était  $83 \pm 6,3$  ans, ils étaient majoritairement hospitalisés pour l'implantation d'une valve aortique par voie percutanée (TAVI). Ils ont tous des antécédents cardiovasculaires avec majoritairement une hypertension artérielle. Le tableau 3 définit les caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

Population	N= 45
Age	83 ans (+/- 6,3) De 75 à 101 ans
Sex ratio (H/F)	16/29
Poids	72,2 kg (+/- 15,6) De 44 à 117 kg
Clairance à la créatinine (MDRD)	70 mL/min (+/- 28,1) De 27 à 132 mL/min
Créatinine	91,5 $\mu$ mol/L (+/- 48,1) De 41 à 231 $\mu$ mol/L
Motifs d'hospitalisation	TAVI : 28,8% Décompensation cardiaque : 13,3% OAP : 8,8% Dyspnée : 6,6% Autres (42,5%)
Antécédents cardiovasculaires	HTA : 42,2% ACFA : 31,1% AOMI : 17,7% Aucun antécédent : 15,5%

Tableau 3 : Tableau des caractéristiques cliniques et biologiques de la population cible

### Abréviations :

ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA : hypertension artérielle, OAP : œdème aigu du poumon, TAVI : implantation d'une valve aortique par voie percutanée



## 1. Les médicaments potentiellement inappropriés

Sur les 45 ordonnances sélectionnées, 316 médicaments sont prescrits, avec un nombre moyen de 10 médicaments par ordonnance (minimum 5 et maximum 17 médicaments par ordonnance). Sur ces 316 médicaments, 16,14% sont considérés comme des **médicaments potentiellement inappropriés** (MPI) (n= 51) appartenant à la liste de Laroche. Parmi les ordonnances sélectionnées 36 contiennent au moins 1 MPI, la figure 6 représente le nombre de patients en fonction du nombre de MPI sur l'ordonnance.

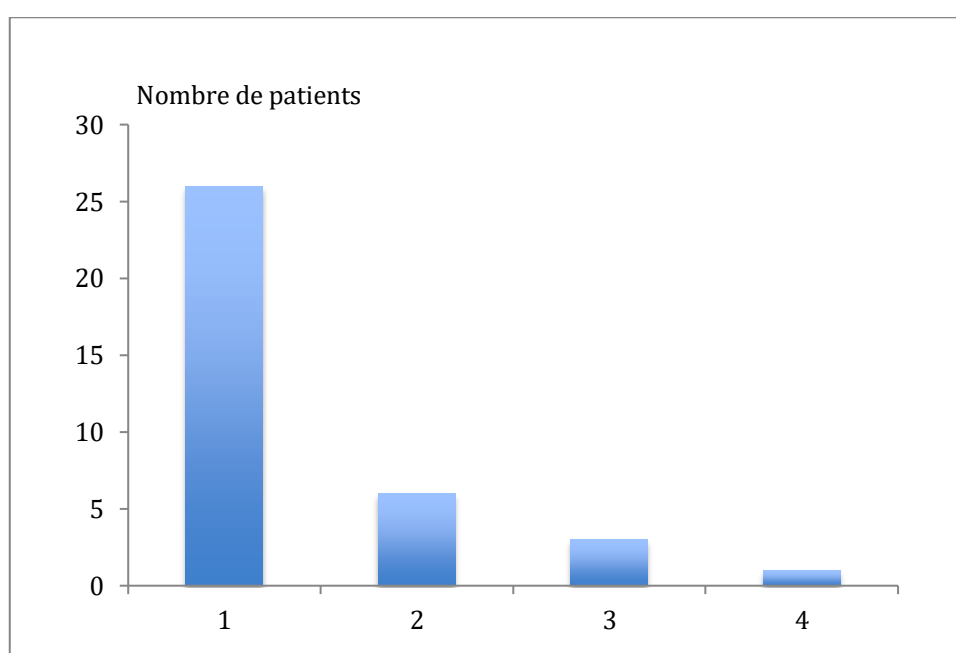


Figure 6 : Nombre de médicaments potentiellement inappropriés par ordonnance par patient

Les MPI prescrits appartiennent majoritairement à la classe ATC du système nerveux central (49%). La figure 7 représente la répartition des MPI en fonction de la classe ATC. On peut décomposer la classe ATC système nerveux central en sous classe (Figure 8). On observe une majorité de médicaments :

- anxiolytiques : alprazolam, bromazépam, clorazépate dipotassique, clotiazépam, diazépam, hydroxyzine, loprazolam, prazépam
- hypnotiques/ sédatif : lormétazépam, zopiclone, zolpidem
- antidépresseur : amitriptyline, mirtazapine

Le système cardiovasculaire est la deuxième classe la plus retrouvée, elle est répartie en différentes sous classes (Figure 8) :

- les anti hypertenseurs centraux, on retrouve ces médicaments en quantité importante : clonidine, rilménidine, urapidil
- les inhibiteurs calciques avec verapamil LP 240 mg et le nicardipine 20mg
- et la digoxine

Le système digestif/métabolisme est la troisième classe représentée parmi les MPI (10%). Parmi eux on retrouve la classe des anti diabétiques oraux à longue demi-vie avec le glibenclamide et le gliclazide.

Puis le système muscle et squelette est la quatrième classe pharmacologie représentée (4%).

On retrouve 2 médicaments :

- l'antigoutteux : méthylsulfate de tiémonium, opium, colchicine
- le myorelaxant : méthocarbamol

Enfin la classe des anti infectieux avec un médicament détecté: le nifuroxazide (antibactérien à usage systémique).

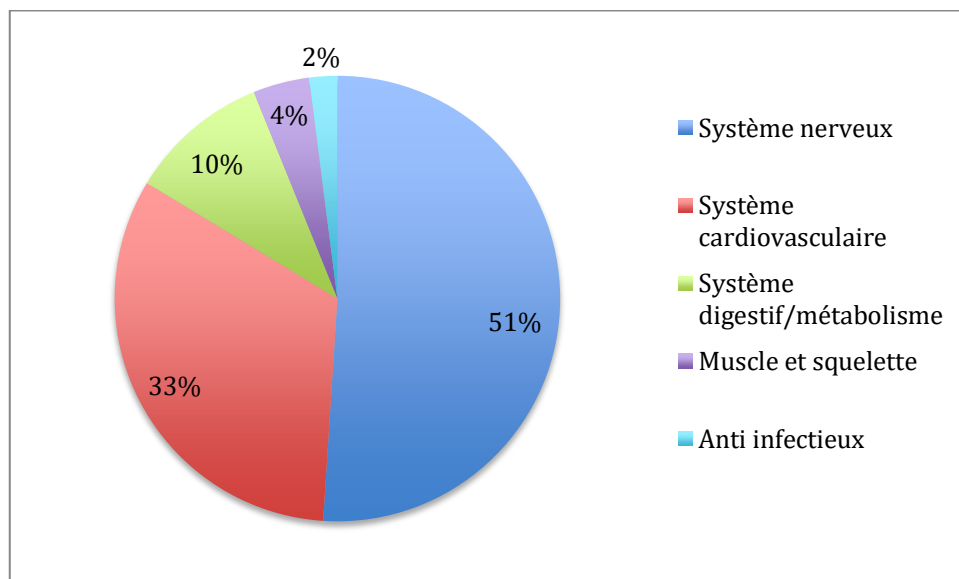


Figure 7 : Répartition des médicaments potentiellement inappropriés par classe médicamenteuse

La figure 8 représente la répartition des médicaments en sous classe.

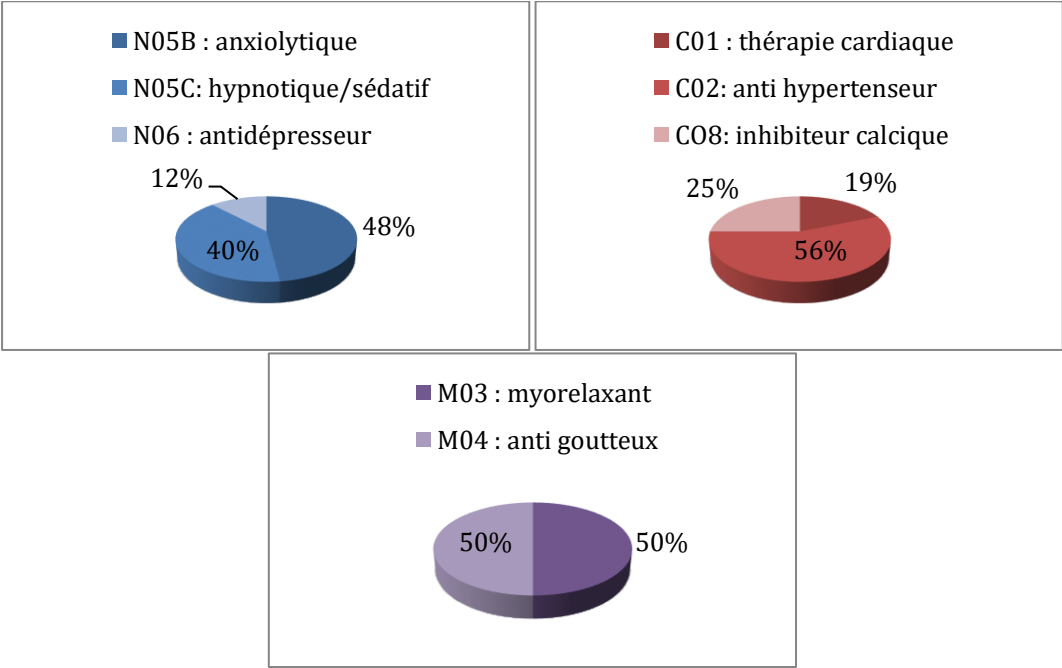


Figure 8 : Répartition en sous classes des médicaments appartenant au système nerveux (bleu), cardiovasculaire (rouge), muscle et squelette (violet)

## 2. Les médicaments anticholinergiques

Dans ce travail, 45 **ordonnances potentiellement non adaptées** (OPNA) ont été interceptées avec au total 316 médicaments prescrits. En moyenne les OPNA contenaient 10 médicaments en moyenne (minimum 5 et maximum 17). Sur la totalité des médicaments prescrits, 16,14% sont considérés comme des MAC (n=51) définis par les listes ACB, ADS et ARS.

Parmi les 45 OPNA, 33 contiennent au moins 1 **médicament anticholinergique** (MAC), la figure 9 représente le nombre de patients en fonction du nombre de MAC sur l'ordonnance.

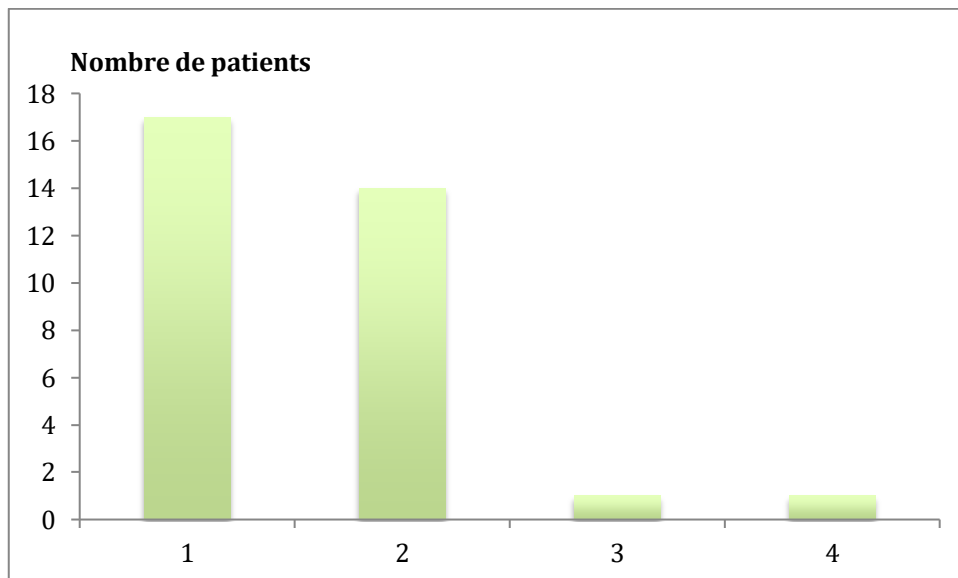


Figure 9 : Nombre de médicaments anticholinergiques par ordonnance par patient

Grâce à la figure 10, nous pouvons observer selon la classe médicamenteuse, le nombre de personnes ayant un médicament anticholinergique au sein de son ordonnance.

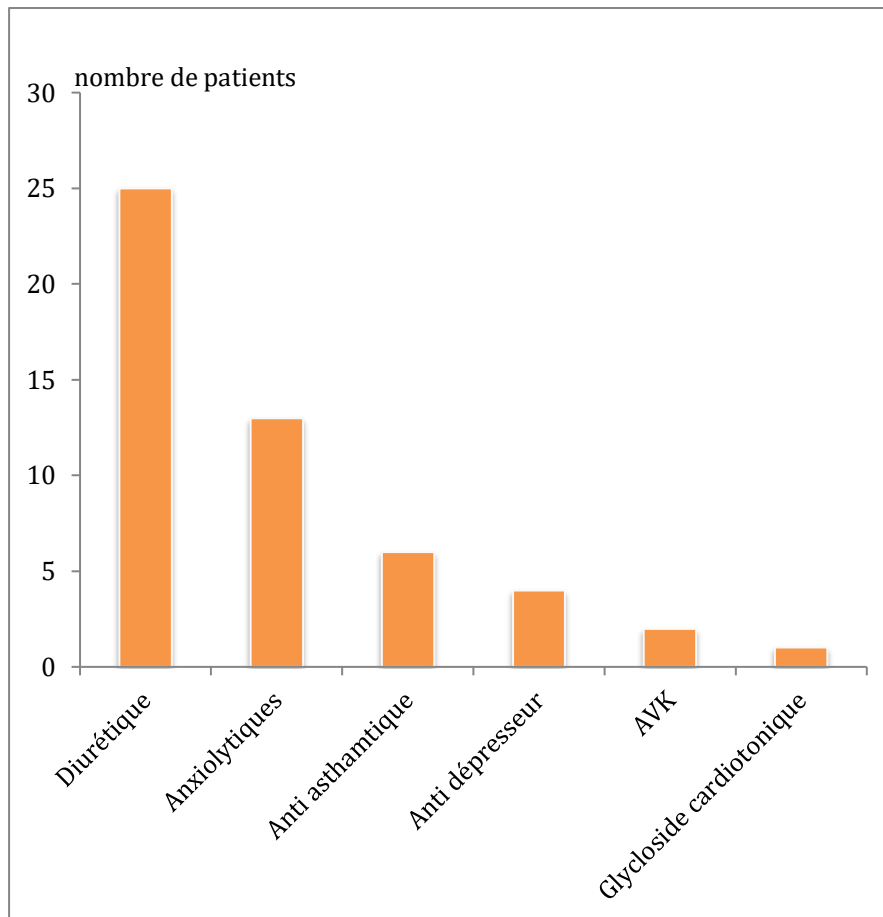


Figure 10 : Relation entre le nombre de patients et les médicaments anticholinergiques

La classe diurétique est la classe où l'on retrouve le plus de patients. 25 patients sur un total de 33 ordonnances potentiellement non appropriées. Cette classe ne renferme qu'un seul médicament : le furosémide. Le médicament le plus prescrit sur les 45 ordonnances (prescrit 25 fois, soit plus de la moitié).

La figure 11 illustre la répartition de la classe des anxiolytiques qui contient plusieurs médicaments : oxazépam, alprazolam, lorazépam, hydroxyzine, clorazépat dipotassique, diazépam. Cette classe est retrouvée chez 13 patients.

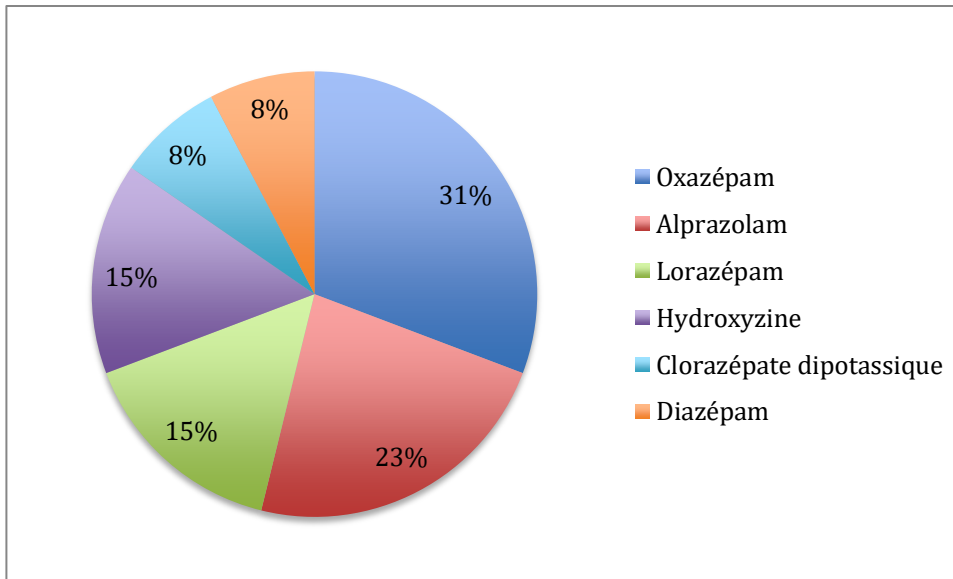


Figure 11 : Répartition des anxiolytiques

La classe des anti asthmatiques ne contient que l'ipratropium, cela concerne un total de 6 patients.

Chez 4 patients on retrouve la classe des antidépresseurs qui contient l'amitriptyline, la paroxétine, la mirtazapine et la sertraline.

La classe des AVK ne comprend que la warfarine et celle des glycosides cardiotoniques que la digoxine.

Les différents MAC retrouvés dans ce travail ont été analysés par rapport à leur charge anticholinergique selon les 3 échelles publiées (score ARS, score ACB et score ADS). Le tableau 4 regroupe les résultats.

Le score global est une addition des 3 scores ARS, ACS et ADS et permet de classer en 3 catégorie les médicaments (faible, moyen et haut pouvoir atropinique).

Ainsi la somme comprise entre :

- 1 à 3 définit un faible score anticholinergique
- 4 à 6 définit un moyen score anticholinergique
- 7 à 9 définit un haut score anticholinergique

Médicaments	Score ARS	Score ACS	Scor ADS	Total	Score final
<b>Furosémide</b>	0	1	1	2	<b>1</b>
<b>Alprazolam</b>	0	1	1	2	<b>1</b>
<b>Lorazépam</b>	0	0	1	1	<b>1</b>
<b>Hydroxyzine</b>	3	3	3	9	<b>3</b>
<b>Oxazépam</b>	0	0	1	1	<b>1</b>
<b>Diazépam</b>	0	1	1	2	<b>1</b>
<b>Clorzébate</b>	0	0	1	1	<b>1</b>
<b>Ipratropium</b>	0	1	1	2	<b>1</b>
<b>Sertraline</b>	0	0	1	1	<b>1</b>
<b>Mirtazapine</b>	1	0	0	1	<b>1</b>
<b>Paroxétine</b>	1	3	1	5	<b>2</b>
<b>Amitriptyline</b>	3	3	3	9	<b>3</b>
<b>Digoxine</b>	0	1	1	2	<b>1</b>
<b>Warfarine</b>	0	1	1	2	<b>1</b>

Tableau 4 : Tableau représentant l'activité anticholinergique

Le furosémide représente le médicament le plus retrouvé dans les ordonnances des patients (n=25). Au vu de l'analyse, ce médicament est évalué à faible activité anticholinergique. Il en est de même pour l'alprazolam, le lorazépam, l'oxazépam, la sertraline, le diazépam, le clorazépate dipotassique, la mirtazapine, la digoxine et la warfarine.

La paroxétine, retrouvé 1 fois sur les OPNA, a un score final de 2, il a donc une activité anticholinergique moyenne.

L'hydroxyzine et l'amitriptyline sont les deux médicaments à avoir le plus haut effet atropinique (score total évalué à 3). Ils ont donc une activité anticholinergique importante. L'hydroxyzine est retrouvée sur 2 ordonnances et sur une seule pour l'amitriptyline.



### 3. Les anticoagulants oraux direct

Les **anticoagulants oraux directs** (AOD) sont retrouvés chez  $\frac{1}{4}$  des patients de l'étude (12 patients sur 45). Parmi les AOD, seul les anti Xa sont prescrits. Aucune prescription d'anti IIa (dabigatran) n'a été observée. La figure 12 représente la répartition des différentes molécules avec les dosages en fonction du nombre de patient.

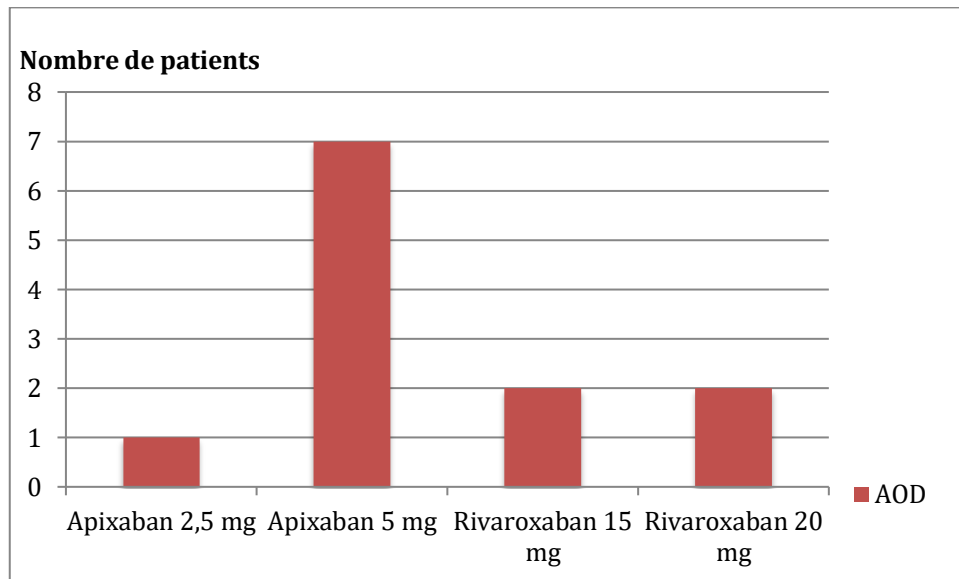


Figure 12 : Répartition des anticoagulants oraux directs en fonction du nombre de patients

L'AOD le plus retrouvé est l'apixaban à la posologie curative de 5mg deux fois par jour. Puis le rivaroxaban 15 et 20 mg à la posologie de un comprimé par jour.

La prescription des AOD a été analysée en fonction des différents facteurs de risque hémorragique que sont : l'âge, le poids, la fonction rénale évaluée à l'aide de différentes formules, le tableau 5 regroupe les résultats.

Médicaments	Age	Poids (en kg)	Clairance Cockroft (en mL/min)	Clairance MDRD	Clairance CKD-EPI	Commentaires
<b>Apixaban 2,5mg (2x/jour)</b>	87	71	28,1	36	31,9	<b>Patient âgé de plus de 80 ans, adaptation posologique respectée mais Cl&lt;30mL/min donc contre indication</b>
<b>Apixaban 5mg (2x/jour)</b>	80	84	92	94	90	<b>Posologie adaptée</b>
	85	66	48,5	67,8	65,5	<b>Patient de plus de 80 ans et en IR posologie trop élevée</b>
	75	57	39,7	51	49,3	<b>Poids inférieur à 60kg et patient en IR, posologie trop élevée</b>
	81	75	48,6	56	53,1	<b>Age supérieur à 80 ans et patient en IR, posologie trop élevée</b>
	85	70	43,1	58	52,8	<b>Age supérieur à 80 ans et patient en IR, posologie trop élevée</b>
	78	78	65,3	74	66,9	<b>Posologie adaptée</b>
	80	50	NR	NR	NR	<b>Poids inférieur à 60 kg, posologie non adaptée</b>
<b>Rivaroxaban 15mg</b>	77	70	70,4	93	84,3	<b>Posologie adaptée</b>
	80	68	42,5	55	50,2	<b>Posologie adaptée à sa clairance</b>
<b>Rivaroxaban 20 mg</b>	81	67	46,7	63	58,1	<b>Patient en IR, posologie trop élevée</b>
	87	72	62,9	82	78,6	<b>Patient en IR, posologie trop élevée</b>

Tableau 5 : Répartition des anticoagulants oraux directs en fonction de l'âge, du poids et de la clairance du patient

Abréviations :

*Cl : clairance, IR : insuffisance rénale, NR : non renseigné*

## D. Interventions pharmaceutiques

Sur l'ensemble des **ordonnances potentiellement non adaptées** (OPNA étudiées), **18 interventions pharmaceutiques (IP)** ont été tracées et analysées. Elles concernent majoritairement des femmes (15 sur 18). La figure 13 permet d'observer la répartition de ces IP selon le classement ATC.

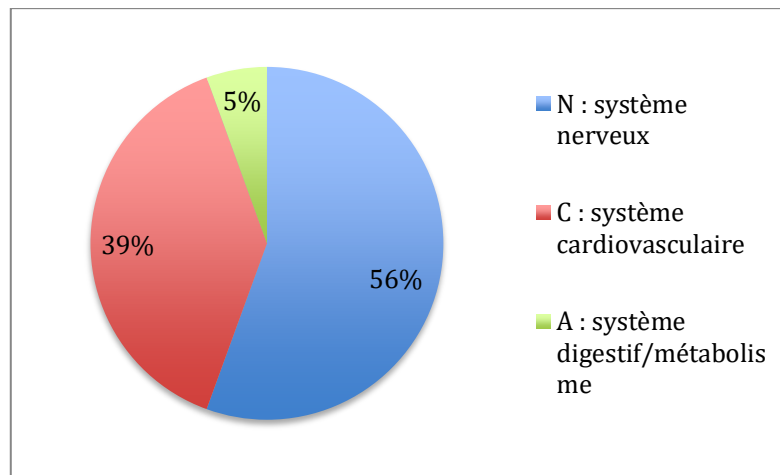


Figure 13 : Répartition des interventions pharmaceutiques selon le classement ATC

La figure 14 permet de distinguer la proportion des interventions vis à vis des classes médicamenteuses.

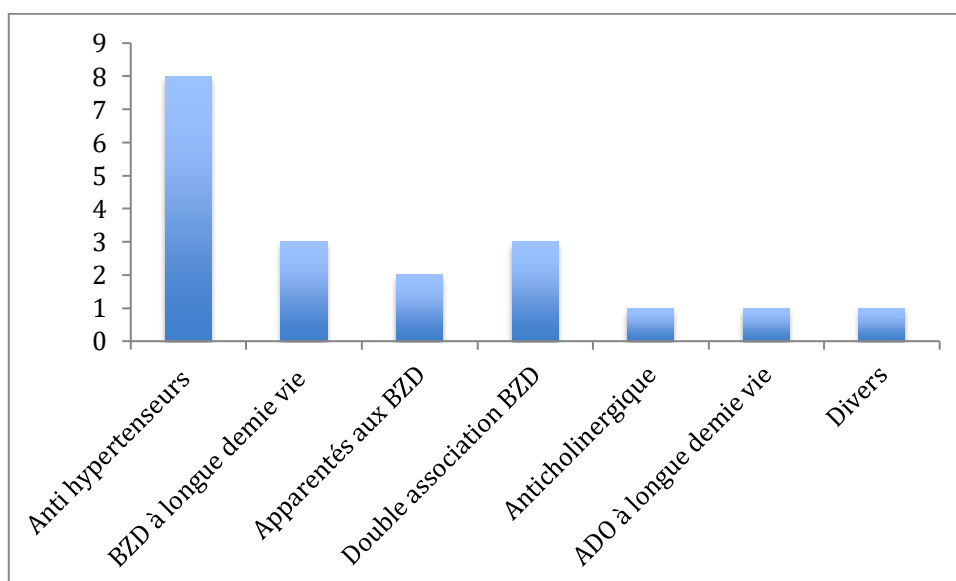


Figure 14 : Le nombre d'interventions pharmaceutiques relié à la classe pharmaceutique

On peut remarquer que la plupart des interventions ont été menées sur la classe des benzodiazépines (BZD) et apparentés (à 56%) et ensuite la classe des anti hypertenseurs. Les apparentés aux BZD correspondent aux somnifères : zopiclone et zolpidem. Ils sont utilisés à forte dose.

Les médicaments antihypertenseurs mis en jeu sont la clonidine, rilménidine, urapidil, nicardipine, verapamil LP 240 mg.

La figure 15 permet d'observer les principaux problèmes rencontrés sur les 18 IP.

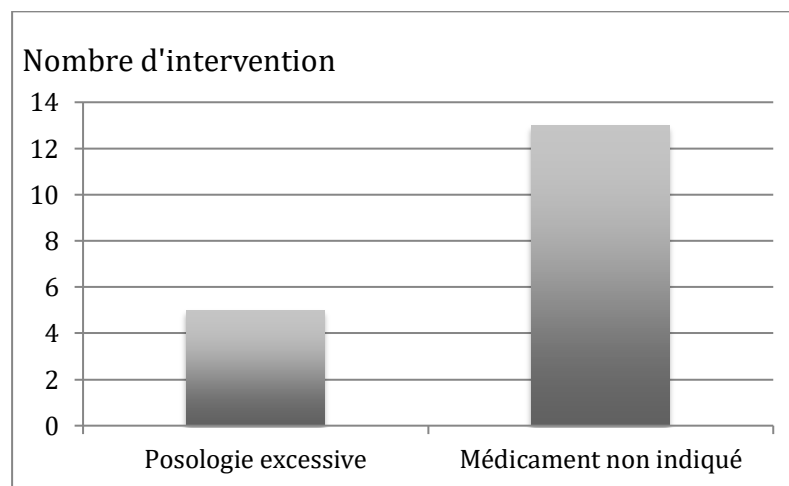


Figure 15 : Répartition des problèmes évoqués lors des interventions pharmaceutiques

La réalisation des IP a abouti à proposer plusieurs alternatives comme par exemple :

- instauration du zopiclone à 7,5 mg pour une patiente ne trouvant pas le sommeil. Changé par du zolpidem 10 mg. Alternative proposée et acceptée : zopiclone 3,75 mg.
- Utilisation du bromazépan au long cours. Proposition (le devenir de l'intervention n'a pas été renseigné) : changer la BZD par une autre BZD mais à demi-vie courte tel que l'oxazépan.
- Utilisation de clonidine. Alternative proposée et acceptée : changement de classe thérapeutique d'anti hypertenseur tel que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Instauration du périndopril 2,5mg.

Les principales interventions, représentées dans la figure 16, sont :

- Pour la majorité : substitution de médicament par un autre qui sera plus adapté pour la personne âgée (9 interventions)
- un arrêt du médicament (6 interventions)
- une adaptation de posologie (4 interventions)

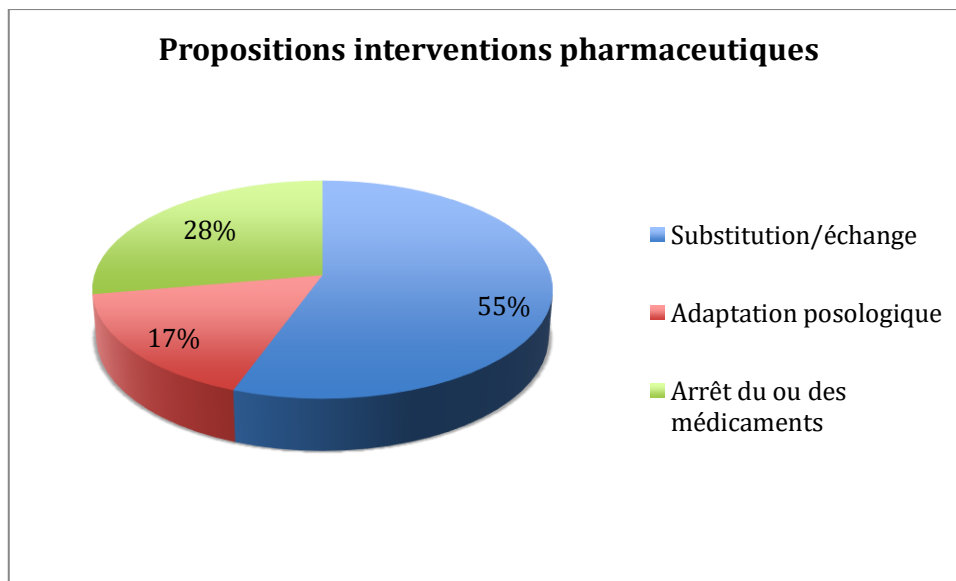


Figure 16 : Répartition des alternatives thérapeutiques proposées

Dans la majorité des cas le devenir de l'alternative n'est pas renseigné, souvent l'alternative est entendue, comprise mais non appliquée. Trois ont été acceptées et une seule a été refusée (figure 17). Le mode de transmission de l'IP est oral et dans tous les cas uniquement avec les internes du service.

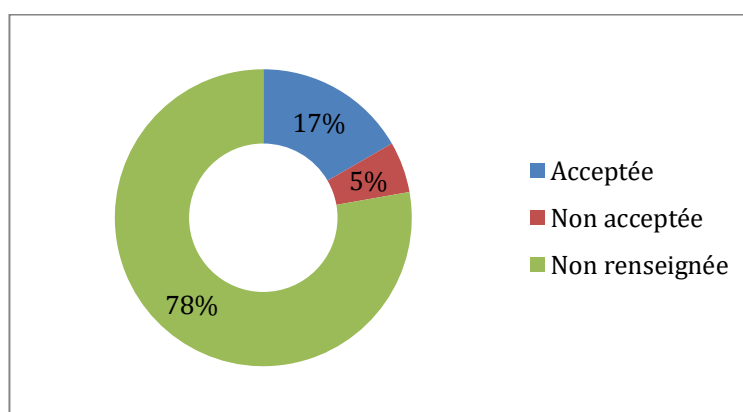


Figure 17 : Répartition du devenir des interventions pharmaceutiques

### III. Discussion

Ce travail a permis d'identifier des **ordonnances potentiellement non adaptées** (OPNA) chez la personne âgée dans le but de réduire la **iatrogénie médicamenteuse** source importante d'hospitalisation évitable.<sup>38</sup>

Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents après l'âge de 65 ans, 30 à 60% peuvent être prévisibles et évitables.<sup>39</sup>

Chez environ 20% des sujets âgés, l'hospitalisation peut être liée à la iatrogénie médicamenteuse.<sup>40</sup> L'analyse pharmaceutique est un moyen de détecter les OPNA et permet donc de réduire la iatrogénie.

#### A. Les médicaments potentiellement inappropriés

Les résultats de ce travail d'analyse chez des patients âgées aux antécédents cardiovasculaires ont montré que 49% des **médicaments potentiellement inappropriés** (MPI) appartiennent à la classe ATC du système nerveux central dont 48% sont des benzodiazépines à longue demi-vie (alprazolam, bromazéпам, clorazéпate dipotassique, diazéпam, clotiazéпam, loprazolam, prazéпam), 40% sont des hypnotiques tels que le zolpidem, zopiclone et lormétazéпam utilisés à forte dose et 12% des anti-dépresseurs (amitriptyline, mirtazapine).

Dans la population française, 1/3 des patients de plus de 65 ans sont consommateurs de benzodiazépines.<sup>41</sup> Cela expose à un risque accru de chute, aggrave les problèmes d'incontinence, de démence au long cours.<sup>39</sup>

Les études montrent que les benzodiazépines induisent une dépendance, une diminution de l'attention, de la mémoire et de la capacité motrice.<sup>42</sup> Elles peuvent entraîner une désinhibition, un comportement agressif, faciliter l'apparition de délire, une augmentation du taux d'accident et de mortalité chez les plus de 60 ans.<sup>43 44</sup>

Les benzodiazépines sont indiquées dans l'anxiété et/ ou les troubles du sommeil. Cependant il est important de respecter les recommandations sur la durée des traitements qui doit être la plus courte possible. Une utilisation maximale de 3 mois pour l'indication de l'anxiété et de maximum 28 jours pour les troubles du sommeil.

Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant dans le respect de ces recommandations. Il faut savoir mettre en place un arrêt progressif par paliers et privilégier si nécessaire les benzodiazépines à demi-vie courte tels que l'alprazolam ou oxazépam.<sup>41</sup>

Dans ce travail, aucune analyse n'a été faite sur la durée des traitements, l'historique médicamenteux n'a pas été évalué. Ce qui pourrait potentiellement encore augmenter le nombre d'OPNA.

Les apparentés aux benzodiazépines (zolpidem/zopiclone) sont également retrouvés dans ce travail. Ces deux molécules sont rapidement absorbées et ont une demi-vie d'élimination qualifiée d'ultracourte (en moyenne 3,2 heures). Ces molécules stabilisent le sommeil en augmentant sa profondeur et sa qualité. Chez la personne âgée on peut observer une augmentation de la concentration plasmatique et une aire sous la courbe plus importante pour ces molécules.<sup>45 46</sup> Ce qui entraînent une accumulation et une augmentation des effets indésirables tels que : les vertiges, étourdissements, maux de tête, nausées et vomissements, hallucinations (qui peuvent durer de 30 min à 7 heures).<sup>47</sup>

Ces effets indésirables augmentent en fonction de la dose instaurée.<sup>47</sup>

L'étude de Jausset et al <sup>48</sup> menée pendant 12 années chez les personnes âgées consommant des hypnotiques avait pour but d'observer le lien de causalité entre la prescription d'hypnotique et le risque de surmortalité. Le résultat final a montré que ce risque n'était pas associé à l'utilisation d'hypnotiques mais que ces derniers entraînaient des effets indésirables.

Pour un soin optimal, il sera recommandé de privilégier d'abord des moyens non médicamenteux tels que : n'aller au lit qu'au moment du sommeil, ne pas faire de sieste, éviter la caféine dans l'après midi, éviter de faire de l'exercice ou des repas lourds dans les 2 heures précédents le coucher, tenir compte de l'environnement (lumière/bruit). <sup>49</sup>

Les antidépresseurs imipraminiques tel que l'amitriptyline qu'on trouve dans l'étude, sont des médicaments à effet anticholinergique et à effet cardiaque sévère. Cette classe d'antidépresseur semble être plus efficace mais ne présente pas un rapport bénéfice/risque favorable pour la personne âgée. Il conviendra de les utiliser en 2<sup>ème</sup> intention et de préférer des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (escitalopram) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (mirtazapine).<sup>21</sup>

Dans notre étude, 31% des MPI retrouvés correspondent à la classe ATC système cardiovasculaire. 56% de ces médicaments appartiennent à la classe des anti hypertenseurs centraux tels que la clonidine, l'urapidil et la rilménidine. La classe d'inhibiteurs calciques (verapamil LP 240 mg et nifédipine 20mg) représentent 25% des MPI. Il est à noter que l'étude a été réalisée chez des patients aux antécédents cardiovasculaires.

L'hypertension artérielle touche plus de 2/3 des personnes âgées de plus de 75 ans.<sup>50</sup>

Les objectifs tensionnels chez la personne âgée sont moins sévères que chez l'adulte jeune. La pression artérielle doit être inférieure à 140/90 mmHg et si les patients sont âgés de plus de 80 ans la pression artérielle doit être inférieure à 150/90 mmHg.<sup>51</sup>

Le traitement de choix est de suivre les règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, perte de poids, diminution de la consommation de sel) et pratiquer une activité sportive, si ce n'est pas suffisant on choisira un traitement médicamenteux.

La monothérapie par thiazidique ou inhibiteur calcique (en évitant ceux à libération immédiate, comme la nifédipine 20 mg qu'on retrouve dans l'étude, elle peut entraîner des hypotensions orthostatiques, accident coronaire ou cérébral)) sera favorisée, si cela n'est pas suffisant les doses seront augmentées. En dernière intention, une bithérapie entre un thiazidique et un inhibiteur calcique sera instaurée ou introduction d'un inhibiteur d'enzyme de conversion ou bêta-bloquant.<sup>51</sup>

Dans ce travail, les anti hypertenseurs d'action centrale sont les plus rencontrés. Les personnes âgées sont plus sensibles à ces molécules car elles peuvent entraîner un effet sédatif central, des hypotensions orthostatiques, bradycardie et syncope. Ces effets secondaires peuvent favoriser un risque de chute important.

Il faudra favoriser une prévention des hypotensions orthostatiques tout au long du traitement en mettant en place une surveillance du traitement, en le réévaluant, relever la tête du lit de 10 à 20°, avoir un lever en 2 temps et avoir une bonne hydratation.

Nous pouvons observer une limite de l'étude face à l'hypertension artérielle puisque nous n'avons pas relevé les chiffres tensionnels, ni considérer l'association de plusieurs anti hypertenseurs. Selon les recommandations de l'HAS, dans le programme PMSA (amélioration de la prescription médicamenteuse du sujet âgé : repérer et maîtriser la iatrogénie), il est nécessaire de confirmer la prescription au delà de 4 antihypertenseurs et de 2 diurétiques.



La digoxine est une molécule qui a été relevée dans les OPNA. C'est une molécule à marge thérapeutique étroite. Il est important de reconnaître les signes de surdosage car il existe un risque d'intoxication majeure par accumulation. Les manifestations liées à une intoxication à la digoxine sont : dans 80% des cas des troubles digestifs (tels que les nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale), des signes neurosensoriels (tels que la vision floue, photophobie), confusions, céphalée, asthénie et agitation.<sup>52</sup>

Il y a un risque de majoration de la toxicité cardiaque de la digoxine avec les médicaments hypokaliémants (certains diurétiques, corticoïdes, laxatifs stimulants), les médicaments pour le trouble du rythme (béta-bloquant, amiodarone) et une augmentation de l'absorption de la digoxine avec l'utilisation de macrolides.<sup>53</sup>

Ainsi une adaptation des posologies est recommandée chez la personne âgée au vu de leurs spécificités. Une surveillance des taux plasmatiques de digoxine doit être réalisée en début de traitement et selon l'état clinique pendant le traitement. Les faibles concentrations plasmatiques de 1ng/mL sont suffisantes chez la personne âgée, cela permet d'éviter la faible marge entre l'action thérapeutique et l'action toxique.<sup>54</sup>

Le diagnostic d'une intoxication peut être tardif car aucune relation entre les symptômes digestifs/neurologiques et les signes d'alerte ne sont mis en relation. Le traitement de choix est l'administration d'anticorps antidigitaliques.<sup>55</sup>

Le classement ATC du système digestif et métabolisme représente 10% des MPI de l'étude. Ce sont les anti diabétiques oraux les plus rencontrés : le gliclazide et le glibenclamide. Ce sont des sulfamides hypoglycémiant à demi-vie longue ce qui augmente le risque d'hypoglycémie. Une hypoglycémie peut être favorisée par une dénutrition, une erreur posologique, une interaction médicamenteuse, une altération de la fonction rénale. Elle peut entraîner des chutes, traumatismes, décompensation d'une pathologie cardiaque. Chez la personne âgée la metformine est à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie (contre indiqué en cas de  $Cl < 30 \text{ mL/min}$ ) ou l'insulinothérapie s'il y a un déséquilibre important ou des comorbidités.<sup>56 57</sup> Il faut néanmoins, surveiller la fonction rénale avec cette molécule.

Le classement ATC muscle et squelette représentent 4% des MPI. Le colchimax® et le méthocarbamol sont les deux médicaments représentant cette classe ATC.

Le colchimax® est une association entre de la colchicine, de méthylsulfate de tiémonium et d'opium. La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, il y a un risque de surdosage reconnaissable par les effets suivants : douleurs abdominales, diarrhée, nausée. Elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique sévère : Cl<30 mL/min. Il y aura une adaptation posologique à respecter lorsque la clairance à la créatinine sera entre 30 et 60 mL/min.

La posologie maximale est de 0,5 mg toutes les 24h et de 1 mg toutes les 48h. Le méthylsulfate de tiémonium est un antispasmodique ayant des propriétés anticholinergiques.

L'intoxication à la colchicine est rare mais grave, elle entraîne une atteinte multi viscérale (défaillance cardiaque, hépatique, neurologique, respiratoire, hématologique).

Le diagnostic se réalise par dosage de colchicine urinaire.<sup>58</sup>

La personne âgée est plus vulnérable face à l'intoxication à la colchicine, une adaptation posologique devra être mise en place.<sup>59</sup>

La déprescription peut être utilisée pour éviter les **médicaments potentiellement inappropriés**, car une polypharmacie risque d'entraîner des effets indésirables, de diminuer l'adhésion thérapeutique, et d'augmenter les interactions médicamenteuses.<sup>60</sup>

Elle se passe en 5 étapes <sup>61 62</sup>

- vérifier quel médicament est pris et pour quelles raisons
- prendre en compte le patient dans sa globalité et donc le risque global de tous les effets indésirables
- évaluer chaque médicament en fonction de ses avantages et de ses risques
- préconiser en priorité l'arrêt des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est le plus faible
- surveiller les patients pour observer l'amélioration ou l'apparition d'effets indésirables

La détection des médicaments potentiellement inappropriés peut être rapide à l'aide d'un tableau simple à retenir. Soit en pensant aux classes médicamenteuses adaptées ou celles non adaptées. Soit en ayant en tête plusieurs des médicaments inadaptés avec une solution à chaque fois. D'autres classes ont besoin d'être utilisées avec précaution chez la personne âgée mais n'apparaissent pas dans le tableau ci-dessous car on ne peut pas les détecter directement au comptoir. On a besoin de connaître des indications plus particulières du patient, comme l'état de sa fonction rénale : sa clairance.

<b>Classes de médicaments inadaptés</b>	<b>Classes de médicaments adaptés</b>
<p style="text-align: center;"><u>Anticholinergiques</u></p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypnotique : doxylamine</li> <li>- anti H1 : hydroxyzine</li> <li>- NL phenothiazinique : cyamémazine</li> <li>- AD imipraminique : amitriptyline</li> <li>- Antispasmodique : oxybutynine</li> </ul>	<p>Préférer des anticholinergiques à AC moindre ou une classe différente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxazépam</li> <li>- Cétérizine</li> <li>- NL à effet AC moindre : rispéridone</li> <li>- ISRS ou ISRSNa : miansérine</li> <li>- Chlorure de trospium</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><u>Anti hypertenseurs</u></p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à action centrale : clonidine, rilménidine,</li> <li>- inhibiteurs calciques à demie vie courte : nicardipine 20 mg</li> <li>- alpha bloquant : urapidil</li> </ul>	<p>Préférer l'utilisation des autres classes d' anti hypertenseurs tel que les IEC, les inhibiteurs calciques à demi-vie longue (amlodipine)</p>
<p style="text-align: center;"><u>BZD à demie vie longue</u></p> <p>Exemple : bromazépam, prazépam, clorazépate dipotassique, nordazépam</p>	<p>Préférer les BZD à demi-vie courte tel que le oxazépam, alprazolam, clotiazépam</p>
<p style="text-align: center;"><u>Apparentés aux BZD</u></p> <p>Exemple : zolpidem, zopiclone</p>	<p>Préférer de les utiliser à une posologie réduite de moitié ou utiliser des BZD à demi-vie courte</p>
<p style="text-align: center;"><u>ADO à demie vie longue</u></p> <p>Exemple : sulfamides hypoglycémiant (gliclazide, glibenclamide)</p>	<p>Préférer :</p> <p>En 1<sup>ère</sup> intention : metformine</p> <p>En 2<sup>ème</sup> intention : insuline</p> <p>En 3<sup>ème</sup> intention : inhibiteurs DPP4 (sitagliptine)</p>
<p style="text-align: center;"><u>Myorelaxant</u></p> <p>Exemple : baclofène, méthocarbamol</p>	<p>Préférer : thiocolchicoside, méphénésine</p>

**Tableau 6 : Tableau récapitulatif des médicaments potentiellement inappropriés les plus courants**

Abréviations :

*AC : Activité anticholinergique, AD : antidépresseur, BZD : benzodiazépine, IEC : inhibiteur à enzyme de conversion, NL : neuroleptique*

## B. Les médicaments anticholinergiques

Parmi les médicaments aux effets atropiniques retrouvés dans les **ordonnances potentiellement non appropriées** (OPNA), la classe des diurétiques avec le furosémide est la plus fréquente. L'analyse a été faite chez des personnes âgées aux antécédents cardiovasculaires. Le furosémide a un faible **score anticholinergique** (selon l'utilisation des trois échelles : ARS, ADS, ACS). Dans ce travail, la charge anticholinergique de chaque médicament a été évaluée cependant il aurait paru important d'étudier la charge anticholinergique globale que reçoit le patient.

L'hydroxyzine apparaît comme étant la molécule à la plus forte propriété atropinique retrouvée, elle appartient à la famille des benzodiazépines (BZD) mais aussi correspond à un anti histaminique de première génération (classe médicamenteuse connue pour entraîner des effets anticholinergiques).<sup>63</sup>

Elle est à proscrire chez la personne âgée au vu des risques élevés de développer des effets indésirables importants. Si elle est utilisée comme un anti histaminique il est préférable de favoriser l'utilisation d'un anti histaminique de deuxième génération tel que la cétérizine. Et si cette molécule est utilisée pour ses propriétés anxiolytiques, il faudra favoriser des BZD à demi-vie courte ( avec la plus faible posologie possible et la plus courte durée) comme l'oxazépam.<sup>15</sup>

L'ipratropium (représente 12% des MAC relevé dans l'étude) est une molécule aux propriétés anticholinergiques mais elle est utilisée par voie locale pour le traitement de pathologie pulmonaire telle que l'asthme ou BCPO. Elle n'est pas utilisée par voie générale donc l'incidence des effets indésirables est diminuée.<sup>64</sup>

Un pourcentage de 8% des médicaments anticholinergiques (MAC) correspond aux anti déprimeurs. La classe d'anti déprimeur à favoriser chez la personne âgée en première intention est la classe d'ISRS. Il faudra débiter le traitement par de faible dose et après au moins 4 semaines de traitement adapter la dose qui sera efficace. Le choix de la molécule se fera selon la tolérance et la simplicité d'utilisation.

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique qui a une haute activité anticholinergique, elle obtient un score total de 3.

Cette classe est considérée comme étant plus efficace que les autres classes mais le rapport bénéfice/risque est peu favorable chez la personne âgée<sup>15</sup>, cette molécule sera à éviter.

Comme alternative à son utilisation, on peut proposer un antidépresseur ISRS tel que la sertraline (qui a un score total anticholinergique de 1) ou la miansérine.<sup>15</sup>

On peut observer que la paroxétine obtient un score total anticholinergique moyen alors que cette molécule appartient à la classe des ISRS.

La warfarine obtient un score global anticholinergique faible, c'est un médicament qui a une marge thérapeutique étroite, il sera à utiliser avec précaution. En évaluant le rapport bénéfice/risque avant l'instauration.

La prescription de MAC est fréquente, on retrouve ¼ de patients âgés qui ont des médicaments anticholinergiques et/ou sédatifs.<sup>65</sup> L'activité anticholinergique et l'expression d'une démence peuvent être liés selon l'hypothèse que les neurotransmetteurs anticholinergiques ont un rôle dans l'apprentissage et la mémoire.<sup>66</sup> L'étude de Britt et al montre que l'oxybutynine (médicament anticholinergique périphérique prescrit pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale) peut augmenter les troubles cognitifs.<sup>65</sup>

La qualification de fardeau anti cholinergique est très utilisée dans la littérature.<sup>67 68 69</sup> Cela entraîne un effet négatif sur la cognition, la fonction physique et peut entraîner une augmentation du risque de mortalité.<sup>70</sup>

Selon l'étude de Carrière et al <sup>71</sup> et l'étude de Fox et al <sup>72</sup>, une personne âgée ayant des médicaments anticholinergiques présente un risque plus élevé face au déclin cognitif et à la démence.

Il y a quelques années, une méthode a été créée pour quantifier le poids des médicaments anticholinergiques et sédatifs : le DBI = Drug Burden Index. <sup>73</sup>

Plusieurs avantages sont à énoncer pour cette méthode :

- c'est une méthode non invasive. Le caractère anticholinergique est calculé à partir de l'ordonnance
- aucun prélèvement sanguin n'est nécessaire
- contrairement aux échelles ARS et ADS, la posologie est prise en compte

Une autre méthode peut être employée pour mesurer l'activité anticholinergique, la SAA, elle nécessite d'avoir le sérum du patients car elle mesure l'activité anticholinergique in vitro.<sup>74</sup>

Une limite importante dans ce travail est l'évaluation totale de la charge anticholinergique sur chaque OPNA car seule la charge atropinique de chaque médicament a été étudiée. Il est possible que dans une ordonnance, il y ait plusieurs MAC ayant une charge totale de 1 point et que la charge totale soit conséquente. Et donc à risque pour le patient de cumuler les effets indésirables atropiniques.

Dans la littérature on retrouve beaucoup d'explications des **prescriptions médicamenteuses inappropriées** (PMI) mais peu de documents permettant de les traiter.

Les PMI sont courantes autant en ville qu'en hospitalier. Il faut un réel investissement des professionnels de santé pour permettre de diminuer les taux de ces ordonnances inappropriées.

Il faudrait instaurer un travail de sensibilisation auprès des professionnels de santé sous forme de formation ou il y aurait l'étude des conséquences de la mauvaise prescription, l'étude des effets secondaires, l'étude des outils utilisés pour détecter les médicaments inappropriés tels que la liste de Laroche, les livrets utilisés intra service, l'étude du suivi thérapeutique, le guide PAPA (prescription médicamenteuse adaptée au personne âgée), les critères START/STOPP, les critères de Beers.

Proposer l'utilisation d'application connectée pour les aider dans le choix des médicaments ou le choix thérapeutique le plus adapté, comme par exemple PIM Check. PIM Check signifie Potentially Inappropriate Medication, c'est une application, un outil d'aide à la prescription médicamenteuse pour diminuer le nombre de PMI.

On trouve l'application grâce au site internet suivant : <https://www.pimcheck.org/>

Pour commencer l'application il faut sélectionner le mot « screening ». Cela permet de créer notre patient en sélectionnant ses pathologies et ses médicaments (nommés en DCI). Il faut ensuite effectuer la « recherche » pour obtenir un affichage de différents items reliés soit à la pathologie soit aux médicaments.

Ces items sont répartis par thème :

- **PO** : prescription omise, rappel de recommandations (exemple : pour les personnes de plus de 65 ans vaccin annuel contre la grippe)
- **SP** : surprescription (exemple : pour un patient atteint d'une dyslipidémie, association de statines + fibrates)
- **IAM** : interaction médicamenteuse
- **AUT** : autres thèmes

Le tableau 7 résume les points positifs et négatifs de l'application.

<b>Points positifs</b>	<b>Points négatifs</b>
Recommandations simples en relation avec le traitement, les pathologies, les posologies et adaptation thérapeutique	Absence de certaines pathologies
Rappel sur la place de l'éducation thérapeutique du patient	Absence de certaines DCI
Rappel sur les choses à éviter comme certains aliments ou médicaments	Rappel de certains points déjà très connus ou très sensibilisés
Rappel des mesures hygiéno-diététiques	Screening pas toujours complet

Tableau 7 : Points positifs et négatifs de PIM Check

Les différentes alternatives sont aussi envisageables en secteur hospitalier qu'en secteur de ville. Il y a un rôle pour l'officine de ville à jouer. Il devrait y avoir une étude plus approfondie des ordonnances lors de la délivrance des médicaments. En prenant en compte la recherche des ordonnances potentiellement non adaptées, surtout dans le contexte particulier qu'est la délivrance de médicament chez une personne âgée.

Cette population représente une grande part des patients venant chercher leurs traitements.

En novembre 2017, un avenant a été signé pour mettre en place le bilan partagé de médication chez la personne âgée poly médiquée en officine. L'arrêt a été publié au Journal Officiel le 16 mars 2018.<sup>75</sup>

Ce bilan partagé sera réservé aux patients de plus de 75 ans et ayant au moins 5 médicaments chroniques ou à la personne âgée de 65 ans étant en affection de longue durée (ALD).

Les objectifs de ces bilans sont de diminuer la iatrogénie et d'améliorer l'observance du patient.

Cette nouvelle fonction est un atout pour le pharmacien d'officine car il va pouvoir mieux connaître ses patients (antécédents médicaux, bilan biologique), identifier les problèmes et aider à améliorer la prise en charge du patient. Ce qui permettra une meilleure observance du patient et d'améliorer la qualité de dispensation.



### C. Les anticoagulants oraux directs

Les nouveaux anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) sont utilisés plus spécifiquement pour le traitement d'une fibrillation auriculaire (cela permet de diminuer le risque d'accident cardio-vasculaire).<sup>76</sup>

On peut observer que cette pathologie concerne 31,1% de la population recrutée.

Dans l'étude, les **anticoagulants oraux directs** (AOD) sont prescrits chez 12 patients, la molécule la plus présente est l'apixaban. Pour la majorité des prescriptions, des facteurs de risque d'hémorragie sont retrouvés ce qui nécessite des adaptations posologiques.

Lors du commencement de ce travail, les AOD appartenait à la liste des MPI de l'établissement, il était conseillé de les utiliser avec prudence chez la personne âgée du fait du manque de recul sur leur utilisation. A ce jour, ils ont fait preuve de leur efficacité, notamment dans la prévention des thromboses en cas de fibrillation. Il est observé moins d'hémorragie cérébrale par rapport aux AVK. Selon l'étude de Yao et al <sup>77</sup>, l'apixaban est associé à des risques plus faibles d'accident vasculaire cérébrale et d'hémorragie majeure. Cependant le rivaroxaban est associé à un risque similaire à celui de la warfarine.

Dans notre étude, il a été observé des différences dans l'estimation de la fonction rénale en fonction de la formule utilisée. La formule de Cockcroft and Gault, sous-estime la clairance rénale, c'est cette formule qui est utilisée pour l'adaptation des posologies dans les résumés de caractéristiques des produits (RCP) des médicaments. Dans cette étude, plusieurs cas auraient nécessité des adaptations de posologies voir l'arrêt de l'anticoagulant du à des valeurs de clairance rénale trop faible. La balance bénéfique/risque doit toujours être prise en compte dans la prescription de ce type de médicament et il faut régulièrement remettre en cause la prescription car les facteurs de risque hémorragique évoluent chez la personne âgée.

Les anti-vitamines K (AVK) sont difficiles à utiliser chez la personne âgée, du à leurs marges thérapeutiques étroites. Les AVK ont un mécanisme d'action en cascade, ils bloquent la vitamine K qui permet de bloquer ensuite les différents facteurs de coagulation. Contrairement aux AOD qui eux bloquent spécifiquement un composant de la cascade de coagulation.<sup>78</sup>

Les AOD ont moins de contraintes biologiques et alimentaires. Les études montrent que un INR entre 2 et 3 n'est respecté que dans 50% des cas, ce qui signifie que un traitement sur deux est soit trop ou pas assez efficace.

Aucune mesure biologique n'est effectuée pour observer leur efficacité. Cela peut être un problème chez la personne âgée, car il n'y a aucun suivi, contrairement au contrôle de l'INR sous AVK.

Les AVK et les AOD sont des traitements efficaces qui réduisent la mortalité et la survenue de complication en cas de fibrillation. Les recommandations actuelles placent toujours les AVK en 1<sup>ère</sup> intention, cependant les pratiques évoluent, les AOD sont de plus en plus prescrits. Les sociétés savantes, comme la SFGG (société française de gériatrie et gérontologie) recommandent à ce jour, l'usage des AOD pour la personne âgée.

Néanmoins les facteurs de risque hémorragique doivent être étroitement surveillés. L'utilisation des AOD est complexe de part de leurs indications, posologie, contre indication, interactions médicamenteuses.<sup>79</sup>

Le risque hémorragique est important lors d'une utilisation d'une anticoagulation, que ce soit par AVK ou AOD.<sup>80</sup>

De plus il y a une réelle importance de pratiquer une **éducation thérapeutique du patient**. Le patient sera encadré dans la connaissance de sa pathologie, de son traitement et dans la reconnaissance des effets indésirables ou les effets permettant de détecter une hémorragie (asthénie, douleur abdominale, pâleur).

Le pharmacien d'officine a un rôle à effectuer pour les patients âgés sous ces traitements. Il peut réaliser les **entretiens pharmaceutiques** des traitements anticoagulants. Cela permet de vérifier les connaissances du patient et son observance vis à vis de son traitement.

## D. Les interventions pharmaceutiques

Sur les 45 **ordonnances potentiellement non appropriées** (OPNA) seul 18 ont abouti à la réalisation d'une **intervention pharmaceutique** (IP). Le reste des ordonnances n'ont pas abouti à une IP car il y a eu un retard d'utilisation de l'outil et un manque de communication avec les internes en médecine.

On remarque que 56% des IP concernent des médicaments de la classe du système nerveux (benzodiazépine), 39% concernent des médicaments de la classe du système cardiaque (antihypertenseur). Dans plus de la moitié des cas (55%) une substitution est proposée, pour 28% un arrêt du médicament et 17% une adaptation posologique. La majorité des interventions pharmaceutiques réalisées est adressée aux internes en médecine. Au total, 17% ont été acceptées, 5% refusées et pour 78% des cas le devenir de l'IP n'est pas connu.

Selon l'étude de Chatelet et al <sup>81</sup>, 84% des interventions pharmaceutiques sont acceptées contre 5% de non acceptées. Les types d'IP sont à 70% liés à une adaptation posologique, 19% pour un changement, 33% de contre indication. Nous pouvons observer une différence avec les pourcentages obtenus puisqu'on obtient une majorité d'IP dont le devenir n'est pas connu. Ainsi que sur 45 ordonnances seulement 18 ont fait l'objet d'une réelle intervention pharmaceutique avec les internes en médecine.

L'étude de Chatelet et al démontre que la mise en place d'une présence pharmaceutique permet de doubler l'acceptation des IP. Si le pharmacien est directement dans le service, il a un contact avec les patients et les prescripteurs. Une meilleure pertinence des IP a été observée ainsi qu'une optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

Afin d'approfondir ce travail, une iatrogénie médicamenteuse aurait pu être recherchée activement auprès des patients. Comme par exemple, la présence des effets indésirables liés aux MAC.

Les interventions pharmaceutiques ont une réelle utilité à être employée que ce soit en milieu hospitalier ou officinal.

Grâce à la fiche pratique d'IP en officine (annexe 5) cela facilite l'enregistrement, le suivi et l'aboutissement du travail et permet de s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins.

La fiche permet de renseigner le type de problème (contre indication, effet indésirable), le prescripteur (généraliste, spécialiste), l'intervention choisie (adaptation posologique, arrêt, changement de médicament), le devenir de l'intervention (acceptée ou non), un emplacement permet de détailler l'intervention plus en détails. Il y a ensuite des tableaux permettant de comprendre le classement des items vu précédemment.

Selon l'étude du Dr Lefèvre<sup>82</sup>, qui analyse les interventions pharmaceutiques en officine, sur 6 560 ordonnances analysées, 212 ont fait figure d'opinion pharmaceutique. Un pourcentage de 69,9% concernaient des contre indications absolues, 13,2% des posologies non adaptées et 11,3% des effets indésirables.

En comparaison avec notre travail, on peut observer que les principales items d'IP sont identiques : posologie non adaptée, contre indication.

La fiche d'IP permet de suivre une procédure bien définie pour détecter les ordonnances potentiellement non adaptées. Le but étant de sécuriser, d'optimiser la délivrance et de diminuer le risque iatrogène.<sup>82</sup>

## IV. CONCLUSION

Cette étude a permis de détecter des ordonnances potentiellement non adaptées chez la personne âgée aux antécédents cardiovasculaires. .

Le médicament est avant tout une chance. Mais selon son utilisation la balance bénéfice/risque peut devenir négative, il devient alors un risque pour le patient.

Plusieurs recommandations peuvent être proposées pour éviter les OPNA : l'évaluation régulière de la fonction rénale, débiter par une faible dose et augmenter progressivement, surveiller l'apparition des effets indésirables et détecter les interactions médicamenteuses, réduire la charge anticholinergique, proposer des alternatives thérapeutiques aux médicaments potentiellement inappropriés, s'assurer de l'observance et revoir l'ordonnance en totalité des qu'il y a un événement clinique aigu (exemple : la déshydratation).

Le pharmacien a un rôle important dans la détection des OPNA. Il est en première ligne, il a accès aux ordonnances et aux différents outils utiles (liste de Laroche, critères de Beers, échelles anticholinergiques) à la détection des médicaments non appropriés chez le sujet âgé. La détection d'une OPNA doit entraîner une intervention pharmaceutique et celle-ci doit être communiquée au médecin.

La communication entre professionnels de santé doit être développée ainsi que les formations communes pour détecter ces prescriptions médicamenteuses inappropriées (connaissance des outils et des moyens de communication).

Le bilan de médication partagé peut être un réel atout pour promouvoir le rôle du pharmacien d'officine. Cela pourrait aboutir à une réduction de la iatrogénie et favoriser l'adhésion du patient vis à vis de son traitement.

# Bibliographie

1. OMS | Vieillissement. Disponible sur : <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>.
2. OMS | Vieillissement et santé. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>.
3. J, D. et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention : Médicaments et sujets âgés. Presse Médicale 1983 28, 1789–1793 (1999).
4. Ankri, J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé, IATROGENIC DRUG RISK IN ELDERLY PATIENTS. Gérontologie Société 25 / n° 103, 93–106 (2002).
5. EPP prescription médicamenteuse chez le sujet très âgé/HAS.
6. Hanlon, J. T. et al. Adverse Drug Events In High Risk Older Outpatients. J. Am. Geriatr. Soc. 45, 945–948 (1997).
7. La révision médicamenteuse en gériatrie, Dr Morin.pdf.
8. Morin\_RevueGeriatric\_medicaments\_2016(1).pdf.
9. Hämmerlein, A., Derendorf, H. & Lowenthal, D. T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin. Pharmacokinet. 35, 49–64 (1998).
10. McLean, A. J. & Couteur, D. G. L. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. Pharmacol. Rev. 56, 163–184 (2004).
11. Wright, J. D., Boudinot, F. D. & Ujhelyi, M. R. Measurement and analysis of unbound drug concentrations. Clin. Pharmacokinet. 30, 445–462 (1996).
12. Linjakumpu, T. et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. J. Clin. Epidemiol. 55, 809–817 (2002).
13. Hajjar, E. R., Cafiero, A. C. & Hanlon, J. T. Polypharmacy in elderly patients. PubMed Health (2007).
14. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé, HAS(2005).pdf.
15. Laroche, M.-L., Charmes, J.-P. & Merle, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur. J. Clin. Pharmacol. 63, 725–731 (2007).

16. La société de gériatrie US a décidé de réviser critères de Beers déjà âgés de 20 ans - Prévention médicale. Disponible sur : <https://www.prevention-medicale.org/Revue-de-question-thematique/Toutes-les-revues-de-questions/Frequence-des-erreurs-medicamenteuses/La-societe-de-geriatrie-US-a-decide-de-reviser-criteres-de-Beers-deja-ages-de-20-ans>.
17. O'Mahony, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44, 213–218 (2015).
18. Lang, P. O. et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 15, 323–336 (2015).
19. Beers, M. H. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch. Intern. Med.* 151, 1825–1832 (1991).
20. Lang, P. O. et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 15, 323–336 (2015).
21. Liste-medicaments-inappropriés LAROCHE.pdf.
22. S.Mebarki, C.Trivalle, Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments (2012).pdf.
23. Fick DM et al. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a us consensus panel of experts. *Arch. Intern. Med.* 163, 2716–2724 (2003).
24. Kersten, H. & Wyller, T. B. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 114, 151–159 (2014).
25. Tune, L. E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 21, 11–14 (2001).
26. Han, L. et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 161, 1099–1105 (2001).
27. Hilmer, S. N. et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch. Intern. Med.* 167, 781–787 (2007).
28. Han, L., Agostini, J. V. & Allore, H. G. Cumulative Anticholinergic Exposure Is Associated with Poor Memory and Executive Function in Older Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56, 2203–2210 (2008).
29. Ancelin, M. L. et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 332, 455–459 (2006).

30. Durán, C. E., Azermai, M. & Vander Stichele, R. H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 1485–1496 (2013).
31. Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C. & Aarsland, D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 160–165 (2010).
32. Campbell, N. L. et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* 75, 152–159 (2010).
33. Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Culp, K. R. & Pollock, B. G. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. *Psychopharmacol. Bull.* 36, 14–19 (2002).
34. L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) - Établissements de santé, sociaux et médico-sociaux - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>.
35. DREES, L. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA COHÉSION SOCIALE. 18 (2010).
36. [Recommandations-de-bonnes-pratiques-prescription-chez-le-sujet-âgé-2014-COMEDIMS-AP-HP-bonnes.pdf](#).
37. VIDAL - Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/atc/>.
38. L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) - Établissements de santé, sociaux et médico-sociaux - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>.
39. Ankri, J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé, IATROGENIC DRUG RISK IN ELDERLY PATIENTS. *Gérontologie Société* 25 / n° 103, 93–106 (2002).
40. Bonnet-Zamponi, D. et al. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 61, 113–121 (2013).
41. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>.
42. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, ANSM.



43. Robles Bayón, A. & Gude Sampedro, F. Inappropriate treatments for patients with cognitive decline. *Neurol. Barc. Spain* 29, 523–532 (2014).
44. Ćurković, M., Dodig-Ćurković, K., Erić, A. P., Kralik, K. & Pivac, N. Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatr. Danub.* 28, 13–24 (2016).
45. Inagaki, T. et al. Adverse Reactions to Zolpidem: Case Reports and a Review of the Literature. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 12, (2010).
46. Drover, D. R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin. Pharmacokinet.* 43, 227–238 (2004).
47. Kirkwood, C., Neill, J. & Breden, E. Zolpidem modified-release in insomnia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 3, 521–526 (2007).
48. Jaussent, I. et al. Hypnotics and mortality in an elderly general population: a 12-year prospective study. *BMC Med.* 11, 212 (2013).
49. antipsychotic-deprescribing-algorithm.pdf.
50. Tougorti, M. et al. Hypertension artérielle du sujet âgé. *Ann. Endocrinol.* 76, 571 (2015).
51. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte/HAS.
52. Mégarbane, B. et al. Intoxication aiguë par la digoxine. *Médecine Thérapeutique* 8, 152–7 (2002).
53. Prévenir la iatrogénèse chez le sujet âgé/ansm.
54. commission de transparence hémigoxine HAS 2005.pdf.
55. Pautas, É. et al. Mise au point sur la prise en charge des intoxications digitaliques chez le sujet âgé À propos d'un cas traité par anticorps antidigitaliques. 10, 9 (2012).
56. Revue Générale, sulfamides hypoglycémians et leur utilisation, Pr Guillausseau.pdf.
57. Sulfamides hypoglycémians,pharmacomédicale.org.
58. Les toxiques les plus courants et les plus dangereux. 12 (2009).
59. opocalcium, C. Lettre aux professionnels de santé. 2
60. Cadogan, C. A., Ryan, C. & Hughes, C. M. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf.* 39, 109–116 (2016).

61. Naples, J. G., Hanlon, J. T., Schmader, K. E. & Semla, T. P. Recent Literature on Medication Errors and Adverse Drug Events in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 64, 401–408 (2016).
62. Scott, I. A. et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern. Med.* 175, 827–834 (2015).
63. Haute Autorité de Santé - Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation.
64. National Library of Medicine Ipratropium - PubMed Health.
65. Britt, D. M. I. & Day, G. S. Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A review of the cognitive effects of anticholinergic medications in older adults. *Mo. Med.* 113, 207–214 (2016).
66. Blokland, A. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 21, 285–300 (1995).
67. Farrell, B., Eisener-Parsche, P. & Dalton, D. Aller au fond des choses, Rôle des anticholinergiques et des benzodiazépines dans le déclin cognitif et les chutes. *Can. Fam. Physician* 60, e211–e216 (2014).
68. Netgen. De la perte d'autonomie à la dysautonomie : médicaments anticholinergiques en gériatrie. *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-270/De-la-perte-d-autonomie-a-la-dysautonomie-medicaments-anticholinergiques-en-geriatrie>. (Accessed: 15th March 2018)
69. Wilson, N. M. et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 875–880 (2011).
70. Salahudeen, M. S., Duffull, S. B. & Nishtala, P. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 15, (2015).
71. Carrière, I. et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch. Intern. Med.* 169, 1317–1324 (2009).
72. Fox, C. et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 1477–1483 (2011).
73. Wouters, H., van der Meer, H. & Taxis, K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73, 257–266 (2017).

74. Kersten, H. & Wyller, T. B. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 114, 151–159 (2014).
75. DARMANIN, G. ANNEXES AVENANT No 12 À LA CONVENTION NATIONALE ORGANISANT LES RAPPORTS ENTRE LES PHARMACIENS TITULAIRES D'OFFICINE ET L'ASSURANCE MALADIE. 19 (2018).
76. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? | HKMJ. Disponible sur : <http://www.hkmj.org/abstracts/v22n6/608.htm>.
77. Yao, X. et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 5, (2016).
78. Les nouveaux anticoagulants oraux et la fibrillation atriale du sujet age(2013).pdf.
79. Lafon, T., Vallejo, C., Hadj, M., Laroche, M.-L. & Geniaux, H. Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Thérapie* (2017). doi:10.1016/j.therap.2017.05.004
80. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? | HKMJ. Disponible sur : <http://www.hkmj.org/abstracts/v22n6/608.htm>.
81. Analyse des interventions pharmaceutiques en cardiologie.
82. Lefèvre, T. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie. 30, 4 (2011).

### Annexe 1 : Echelle Anticholinergic Risk Scale

Tableau 1 Échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS]).		
3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benztropine mésylate	Cetirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimetidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyocyamine	Olanzapine	Risperidone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Tripolodine	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

Annexe 2 : Echelle Anticholinergic Cognitive Burden

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).		
Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Rispéridone		Propenthéline
Théophylline		Pyramilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

### Annexe 3 : Echelle Anticholinergic Drug Scale

Tableau 3 Échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale [ADS]).		
Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazéпам
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazéпам	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazéپoxide	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazéпам
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazéпам	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazéпate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazéпам	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazéпам	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazéпine	Disopyramide	Oxcarbazéпine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Méпéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméпrazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxéпine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodone
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

Annexe 4 : Fiche intervention pharmaceutique

TAMPON :	<b>Fiche Intervention Pharmaceutique</b>	
	Démarche assurance qualité	Page 1/3

\*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

Numéro d'enregistrement *		NOM	PRENOM		
Date :	Code CIP du médicament	N° Facture :	Age : ans ou mois	Sexe :	poids Kg
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
<b>1 - PROBLEME (1 choix) :</b>		<b>2 - PRESCRIPTEUR :</b>		<b>4 - ORDONNANCE :</b>	
1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="radio"/> A prendre en compte <input type="radio"/> Précaution d'emploi <input type="radio"/> Association déconseillée <input type="radio"/> Association contre-indiquée <input type="radio"/> Publiée 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="radio"/> Indisponibilité <input type="radio"/> Inobservance <input type="radio"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="radio"/> Support ou prescripteur <input type="radio"/> Manque d'information, de clarté <input type="radio"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		Nom Prénom :  2.1 <input type="checkbox"/> Médecin généraliste 2.2 <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste 2.3 <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier		4.1 <input type="checkbox"/> Classée 4.2 <input type="checkbox"/> Transmise au prescripteur  2.4 <input type="checkbox"/> Sage-femme, 2.5 <input type="checkbox"/> Dentiste, 2.6 <input type="checkbox"/> Infirmier	
		<b>3 - INTERVENTION (1 choix)</b>		<b>5 - DEVENIR DE L'INTERVENTION</b>	
		3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 3.6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament 3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer		5.1 <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur 5.2 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif 5.3 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif 5.4 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur 5.5 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur 5.6 <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) 5.7 <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient	

**DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE** préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

**Contexte de l'intervention**

**Problème**

**Intervention**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Mademoiselle THARAUD Laure

**L'ordonnance potentiellement non adaptée chez  
la personne âgée aux antécédents cardiovasculaires**

Mots clés : ordonnance potentiellement non appropriée, médicament potentiellement inapproprié, anticholinergique, personne âgée

Résumé :

Les personnes âgées sont sujettes à être polymédiquées, ce qui entraîne un risque d'effets indésirables plus élevé et une observance diminuée. Ils font face à des prescriptions de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) et des médicaments anticholinergiques (MAC) qui sont la conséquence de iatrogénie. Notre étude réalisée chez des patients aux antécédents cardiovasculaires a permis de détecter des ordonnances potentiellement non adaptées (OPNA). Sur un total de 45 OPNA, 51 MPI (plus spécifiquement des anxiolytiques et hypnotiques) et 51 MAC ont été analysés. Il est important que cette détection d'OPNA se concrétise par des interventions pharmaceutiques pertinentes entre prescripteur et pharmacien. La mise en place de bilan de médication partagé a pour but de diminuer la iatrogénie chez la personne âgée et d'améliorer l'observance tout en mettant en avant le rôle du pharmacien officinal.

Jury :

**Président :**

Monsieur le Professeur Michel BRAZIER, Professeur des Universités, Faculté d'Amiens

**Directeur :**

Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET, CHU Amiens-Faculté d'Amiens

**Membres :**

Monsieur le Docteur Xavier BRISSET, pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset -Paque

Madame le Docteur Catherine PRIEUR, pharmacien d'officine, Pharmacie Brisset-Paque