



HAL
open science

Revue de littérature sur les échelles validées de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

Charlotte Tomeo

► To cite this version:

Charlotte Tomeo. Revue de littérature sur les échelles validées de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02419102

HAL Id: dumas-02419102

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02419102>

Submitted on 19 Dec 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.



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

SOUTENANCE A CRETEIL

UNIVERSITE PARIS EST CRETEIL

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2018

N°

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Médecine Générale

Présenté(e) et soutenu(e) publiquement le :

à : CRETEIL (PARIS EST CRETEIL)

Par

Charlotte TOMEO

Né(e) le

à

TITRE : Revue de littérature sur les échelles validées de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

DIRECTEUR DE THESE :

Dr Rebecca HADDAD

LE CONSERVATEUR DE LA

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

**Signature du
Directeur de thèse**

**Cachet de la bibliothèque
universitaire**

REMERCIEMENT :

Au Dr Alexandra, et Dr Chanson, et Pr Papo qui ont su me transmettre l'amour de la médecine.

Au Pr Verny, et Pr Boddaert qui par leur humanité, leur gentillesse, m'ont permis d'avancer au mieux sur ce long parcours.

A Rebecca qui a accepté de diriger ma thèse.

A mes parents, et mes sœurs Chloé et Camille pour leur soutien sans faille.

LISTE DES ABBREVIATIONS :

ABS Anticholinergic Burden Scale

ADS Anticholinergic Drug Scale

AINS Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

APIT Australian Prescribing Indicator Tool

ARS Anticholinergic Scale Risk

CAch Charge AntiCholinergique

EHPAD Etablissement d'Hebergement pour Personnes Agées Dépendantes

EIM Effet Indésirable Médicamenteux

EU(7)PIM Européen Union Potentially inappropriate Medication

FORTA Fit FOr The Aged

HAS Haute Autorité de Santé

HEDIS Health Plan Employer Data and Information Set

NORGEP NORwegian GEneral Practice

NORGEP-NH NORwegian General Practice in Nursing Home

PIM Médicament Potentiellement Inapproprié

PPI Prescription Potentiellement Inappropriée

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	6
A. Iatrogénie	8
i. Définition de la iatrogénie médicamenteuse.....	8
ii. Fréquence et retentissement de la iatrogénie médicamenteuse.....	9
B. Iatrogénie en soins primaires.....	9
C. Les contributeurs de la iatrogénie	11
i. La polymédication	11
ii. Les prescriptions potentiellement inappropriées.....	11
iii. La charge anticholinergique	11
2. Méthodes	13
A. Méthodologie de l'étude	13
B. Stratégie de recherche	13
C. Critère d'éligibilité et stratégie de sélection des articles	13
D. Recueil et analyse des données	14
3. Résultats.....	15
A. Caractéristiques des études incluses	15
i. Populations de validation.....	15
ii. Méthodologie des études.....	15
iii. Contenu des échelles.....	16
Tableau 1: Récapitulatif des échelles de iatrogénie médicamenteuse.....	18
Tableau 2: Interactions médicament/médicament contre indiquées	23
B. Échelles validées d'évaluation de iatrogénie	24
i. Critères de Beers 1991	24
ii. Critères de Stuck.....	24
iii. Critères de Beers 1997	24
iv. Critères de McLeod 1997	24
v. Critères de Zhan 2001.....	25
vi. Critères de Beers-Fick 2003	25
vii. Critères de Rancourt.....	25
viii. Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS) criteria,.....	26
ix. Critères de Lindblad 2006.....	27
x. Critères Français	26
xi. STOPP version 1,	28
xii. Critères thaïlandais	28
xiii. NORSEP 2009	28
xiv. Critères de Corée du Sud	29
xv. Critères Italien, 2010	29
xvi. Liste PRISCUS 2010	30
xvii. Australian Prescribing Indicator Tool (APIT)	30
xviii. Critères autrichien	30
xix. Critères de Beers- AGS 2012.....	30
xx. New Mexico Criteria 2012	31
xxi. Critères de Taiwan	31
xxii. Critère de Clyne 2013	31

xxiii. Liste FORTA 2014.....	32
xxiv. Critère de Beers 2015	32
xxv. EU(7)PIM list 2015	33
xxvi. KIM criteria	34
xxvii. Critères NORGEP-NH	34
xxviii. STOPP version 2	34
xxix. Liste Ghent Older People’s Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP3S) 2016	34
xxx. STOPP and START modified for nursing home 2017.....	34
xxxi. STOPPfrail	35
C. Influence de la charge anticholinergique au sein des échelles de iatrogénie..	36
D. Utilisation en ambulatoire de ces outils.....	37
Tableau 3: Echelles d'évaluation de la CACh.....	38
4. Discussion.....	39
A. Synthèse des résultats	39
B. Forces et limites de la revue de littérature.....	41
C. Perspectives.....	42
5. Conclusion.....	42
REFERENCES	44
ANNEXE 1.....	53
ANNEXE 2.....	54
ANNEXE 3.....	56
ANNEXE 4.....	59
ANNEXE 5.....	61
ANNEXE 6.....	63
ANNEXE 7.....	67
ANNEXE 8.....	72
ANNEXE 9.....	75
ANNEXE 10.....	76
ANNEXE 11.....	77
ANNEXE 12.....	79
ANNEXE 13.....	80

1-INTRODUCTION

La iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique en France, notamment dans la population gériatrique, bien souvent polymédiquée (1). Sa prévalence est importante (2,3) et ses conséquences potentiellement sévères : évènements graves (4) (effet indésirable majeur (EIM), mortalité, etc.), recours à l'hospitalisation (5,6) et coûts importants. Elle concerne tous les milieux de soins, aussi bien le milieu hospitalier, que les soins primaires.

Pourtant, il semble possible de limiter la iatrogénie par l'élaboration de prescriptions adaptées, notamment à l'aide d'outils de détection des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI). Les PPI représentent pour partie les médicaments potentiellement inappropriés (PIM). Les PIM sont des médicaments ayant un risque élevé d'effets indésirables, ou ayant un rapport bénéfice-risque et /ou un coût-efficacité défavorable en l'absence d'indication démontrée. La prescription de PIM augmente avec le nombre de médicaments sur l'ordonnance.

L'accumulation de certains effets médicamenteux peut constituer une PPI, tel est le cas des médicaments à activité anticholinergique. Cette accumulation, dénommée charge anticholinergique (CACh) peut engendrer des EIM (chutes (7), déclin cognitif (8), etc.).

Plusieurs études montrent qu'une réduction des PPI diminue la survenue d'EIM (9). Si bien que la réduction de ces prescriptions est un objectif de santé publique depuis 2004 (10). Pourtant, l'évaluation du risque de iatrogénie médicamenteuse à l'aide d'outils validés ne semble pas faite en pratique courante. La première étape nécessaire à toute évolution des pratiques professionnelle est l'évaluation des pratiques (11).

Ce travail de thèse a donc été réalisé pour répondre à cette première étape d'évaluation, qui commence par une analyse des outils disponibles pour évaluer les pratiques de PPI. En effet, il a pour objectif de recenser les différentes échelles de iatrogénie médicamenteuse, validées en population gériatrique.

Pour ce faire, ce travail se divise en 3 parties :

- 1) Une introduction avec un rappel sur la iatrogénie médicamenteuse, les différents éléments y contribuant et son impact en soins premiers.
- 2) Dans la deuxième partie, la méthodologie et les résultats de cette étude seront présentés.
- 3) Enfin, les résultats seront discutés et une ouverture sur l'utilisation de ces échelles sera faite.

A. Iatrogénie

i. Définition de la iatrogénie médicamenteuse

Les médicaments et leur prescription font partie du quotidien du praticien. En dépit de leur efficacité, leur usage n'est pas anodin. De plus, la prise de médicaments est désormais banalisée et les risques sont souvent sous-estimés.

La iatrogénie médicamenteuse désigne les effets indésirables provoqués par les médicaments. Le dictionnaire Larousse la définit comme « un trouble ou une maladie provoquée par un acte médical ou par les médicaments même en l'absence d'erreur du médecin ». Cela regroupe des symptômes divers, qui peuvent être cliniques et/ou biologiques.

La iatrogénie peut consister en une erreur de posologie, d'horaire de prise, de durée de traitement etc., ou encore d'une interaction entre les différents médicaments pris par le patient. Dans ce contexte, les risques iatrogènes pourraient être évitables. Dans d'autres situations, il est plus difficile d'y échapper, en raison de certains effets indésirables inhérents à la molécule ou à la classe pharmacologique, ou encore des effets allergiques si ceux-ci sont inconnus auparavant.

Le risque de iatrogénie peut également être limité grâce à une prescription médicamenteuse adaptée. En effet, les prescriptions sont potentiellement inappropriées si le rapport bénéfice/risque est défavorable ou si leur efficacité est douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. Les PPI augmentent avec le nombre de médicaments par ordonnance : une étude sur la base de données de la sécurité sociale française a montré que 53,5% des plus de 75 ans reçoivent au moins une PPI (12) .

On peut les diviser en trois catégories (12) :

- Les « over-use », médicaments trop utilisés avec des bénéfices incertains, parfois non évalués, ou en surdosage, ou encore avec des durées de traitement excessives. (P.ex. benzodiazépines) ;
- Les « under-use », il s'agit là de l'absence de prescription d'une molécule jugée nécessaire pour une pathologie donnée. Les médicaments peuvent également être prescrits mais de manière inappropriée, par exemple en sous dosage. (P.ex. anticoagulants dans un contexte de fibrillation auriculaire) ;

- Les « mis-use », où le risque de la prescription est plus important que le bénéfice, souvent suite à des interactions médicaments-médicaments ou médicaments-maladie. (P.ex. prescription d'anticholinergique chez un patient avec des troubles cognitifs).

ii. Fréquence et retentissement de la iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse, à travers les PPI, représente un véritable enjeu de santé publique, tant en termes de qualité et d'efficacité des soins que de dépenses de santé.

En effet, sa prévalence est élevée, retrouvée aussi bien en ambulatoire et en établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD), qu'en milieu hospitalier (8–15). De plus, les conséquences en sont potentiellement graves, allant de la survenue d'EIM, d'hospitalisation, de ré-hospitalisation, à l'allongement de la durée de séjour jusqu'à parfois engendrer le décès. Dans la population âgée, la iatrogénie médicamenteuse a été responsable de 115000 hospitalisations en France en 2011. Il en découle 7457 décès par an (13).

Un des facteurs rendant plus prégnant l'enjeu de la iatrogénie est le vieillissement de la population. En France, 18,8% de la population a plus de 65 ans et un habitant sur dix a plus de 75 ans en 2016. Les projections pour les années avenir voient ces chiffres à la hausse (14).

Il est vrai qu'un événement imputable à la iatrogénie médicamenteuse peut survenir à la suite de toute prescription médicamenteuse, quel que soit l'âge du patient. Toutefois, il est désormais reconnu qu'avec l'âge, l'exposition à ce risque est plus grande (15), en raison de la combinaison de certains facteurs : multi-morbidité, polymédication, sexe féminin.

En effet, un certain nombre de modifications physiologiques liées à l'âge expose au risque d'EIM : réduction de la masse maigre, augmentation de la masse grasse, diminution des protéines circulantes, altération de la fonction rénale et hépatique, modification de l'absorption, augmentation du risque de déshydratation.

La multi-morbidité, avec d'une part le poids de certaines comorbidités comme l'insuffisance rénale, la dénutrition, les troubles neuro-sensoriels et cognitifs et d'autre part la polymédication qui en découle, n'est pas neutre dans ce risque.

B. La iatrogénie en soins primaires

De par le vieillissement de la population, le médecin traitant se retrouve confronté à une patientèle gériatrique grandissante (16). Il est au cœur du risque iatrogène en raison de son rôle

de prescripteur : un médecin généraliste en France prescrit en moyenne 2,9 médicaments par consultation (17). En France, le médecin généraliste prescrit plus de médicament sur une ordonnance que le médecin spécialiste et d'autant plus que le patient a plus de 85 ans (18). De plus, il a un rôle de médiateur entre les différents soignants et prescriptions intriquées dans la prise en charge du patient, mais également de prévention.

La iatrogénie médicamenteuse pourrait donc répondre à des actions de prévention, où le médecin traitant serait au premier plan. En effet, le médecin généraliste, de par sa connaissance rapprochée du patient, a le pouvoir d'évaluer les prescriptions, mais également les facteurs de risques d'EIM qui lui sont liés.

Le médecin généraliste, en tant que premier prescripteur, est également le premier pourvoyeur de iatrogénie. Il a d'ailleurs été rapporté en médecine générale, une fréquence de 22 EIM sur 1000 actes, dont 25% ont des conséquences cliniques et 2% sont considérés comme graves (19). Plusieurs facteurs augmentent ce risque (20): le manque de temps durant la consultation, le renouvellement systématique des ordonnances, le nomadisme médical ou l'absence de concertation avec les différents prescripteurs, les ordonnances manuscrites, qui peuvent être source d'erreur.

Il est impératif de modifier les pratiques et de sensibiliser les médecins à ce risque. La HAS a émis des recommandations visant à améliorer la prescription chez le sujet âgé en 2014 (12,22). Plusieurs solutions ont déjà vu le jour en soins primaires : l'accès aux ordonnances du patient grâce à l'assurance maladie, la généralisation des logiciels de prescription équipés d'alertes (servant principalement à éviter les interactions et les erreurs de posologie). La plupart de ces logiciels restent insuffisants, ne tenant pas compte de l'âge et des comorbidités du patient. Ces dernières années, plusieurs nouvelles interfaces ont été créées pour faciliter l'utilisation d'échelles de PPI au quotidien.

C. Les contributeurs de la iatrogénie

i. La polymédication

La notion de polymédication est le corollaire de la multi-morbidité. Elle est définie par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Sa prévalence chez les patients âgés en France est estimée entre 14 et 23%, lorsqu'elle est définie par une prise de plus de cinq molécules par jour (21). Son intrication avec la iatrogénie est évidente : chaque nouvelle spécialité administrée augmente de 12 à 18 % le risque d'effets indésirables (22). Ces accidents iatrogènes sont responsables de 5 à 25 % de l'ensemble des admissions hospitalières et de 10% des admissions aux urgences (5)(6)(23). Dans la population gériatrique, un tiers des hospitalisations est liée à des effets indésirables médicamenteux (24). La survenue d'effet(s) indésirable(s) est estimée être la 5^e cause de mortalité chez les patients âgés (23).

Néanmoins, la loi de santé publique du 9 août 2004 (25) fixe comme objectif de réduire les effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées, soulignant le caractère évitable de la iatrogénie et la possible amélioration des prescriptions médicales. Des études ont montré que 27% des effets indésirables en soins primaires et 42% en institution étaient évitables (4)(26,27).

ii. Les PPI

L'évaluation des PPI est donc primordiale et recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS)(28). En 2014, l'HAS préconisait au médecin prescripteur d'établir au préalable de chaque prescription une liste de tous les médicaments administrés aux patients, à faire correspondre à la liste de pathologies présentées par le patient, en tenant compte des données relatives au malade (autonomie, environnement, qualité de vie, etc.). Cette analyse permet d'aboutir à la suppression des médicaments inefficaces ou non indiqués, de repérer et corriger les sous-traitements, et d'envisager des alternatives non médicamenteuses (29).

iii. La charge anticholinergique

De nombreux médicaments prescrits chez le sujet âgé ont une activité anticholinergique. Outre les effets secondaires gênants de ces molécules comme la sécheresse des muqueuses et de la peau, la constipation et les troubles de l'accommodation, d'autres sont potentiellement graves

dans cette population, comme le syndrome confusionnel (30). Le risque d'effets indésirables peut être majoré lors du cumul de plusieurs molécules à activité anticholinergique, ce qui correspond à la charge anticholinergique (CAch)(31). La CAch serait associée au risque de syndrome confusionnel, de chute et de déclin cognitif (7,8,30). L'évaluation de la CAch semble donc primordiale avant toute nouvelle prescription.

Les effets secondaires dus à l'action anticholinergique sont bien connus dans la littérature, pourtant leur prescription reste fréquente chez les plus de 65 ans. En effet, de nombreuses molécules prescrites couramment présentent une activité anticholinergique : anti histaminiques, diurétiques, anti-vitamine K, antidépresseurs, antalgiques, etc. De plus, une étude sur les anticholinergiques à visée urinaire, ayant pour objectif d'évaluer les connaissances des médecins sur cette classe thérapeutique, révèle un manque de connaissance des professionnels de santé (32).

2- METHODES

A. Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une revue de littérature narrative, dont l'objectif est d'étudier les différentes échelles de iatrogénie validées chez les sujets d'au moins 65 ans, en soins primaire ou milieu hospitalier. Celle-ci a été conduite en avril 2018, en suivant la méthodologie PRISMA-P (33).

B. Stratégie de recherche

Dans un premier temps les mots clés de l'équation de recherche ont été entrés dans les moteurs des bases de données suivantes : Medline, Cochrane Library, Embase et Google Scholar. Toutes les publications en langue anglaise ont été recherchées, avec les mots clés correspondants au terme MESH suivants : '*prescription potentially inappropriate*' or '*potentially inappropriate medication*' or '*inappropriate prescribing*', '*validated scale*' or '*validated list*', '*elderly*', '*older*', '*aged*' pour les bases de données anglophones, et 'iatrogénie médicamenteuse', 'prescription potentiellement inappropriée', 'échelle validée', 'liste validée', 'sujet âgés' dans les bases francophones. Seuls les articles publiés en langue anglaise et française, de janvier 1991 à avril 2018 ont été sélectionnés. Cette date de début correspond à la publication de la première échelle d'évaluation du risque iatrogène, la liste de Beers (34). Les sources et références bibliographiques ont été collectées au sein du logiciel Zotero (version 4.0.29.15). Les résultats ont été enrichis d'articles trouvés à partir des références présentes au sein des premiers résultats.

C. Critères d'éligibilité et stratégie de sélection des articles

Les études éligibles ont été celles présentant des critères explicites utilisés pour déterminer les PIM chez des sujets de plus de 65 ans. Les articles devaient décrire les étapes de développement et de validation des échelles de PPI.

Après avoir exclu les doublons, une sélection des articles a été faite, à la lecture des titres et des résumés, en n'incluant que les études portant sur des échelles validées de iatrogénie.

Au final, seules les études où le texte entier était disponible en Anglais ou en Français et décrivant une évaluation du risque iatrogène ont été retenus.

D. Recueil et analyse des données

Les données des études retenues ont été collectées sous forme de tableau comprenant les critères suivants : titre, auteur, année de l'étude, année de publication, pays, type d'étude, population visée, méthode de validation de l'échelle, principaux résultats de l'étude.

La sélection des articles et l'extraction des données ont été effectuées par une seule personne. Les échelles de chaque étude ont été lues et évaluées. Les différentes molécules et classes thérapeutiques ont été relevées. De façon similaire, les interactions médicamenteuses et interactions médicament/maladie ont été consignées, de manière à pouvoir comparer les différentes listes entre elles. Ce recueil a été établi à l'aide du logiciel Excel.

3- RESULTATS

A. Caractéristiques des études incluses

A l'issue de la recherche bibliographique, 293 articles ont été retrouvés sur Medline, 33 sur Cochrane Library, 1 sur Embase et 17 de littérature grise, aboutissant donc à 344 études potentiellement pertinentes. S'ajoutent à cela 12 articles rajoutés à partir des références des articles inclus. Après lecture des titres et des résumés, seul 57 articles ont été retenus.

Suite à la lecture de ces études, 31 correspondaient à la recherche et respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 1).

i. Population de validation

Les échelles de iatrogénie médicamenteuse sont des outils connus et étudiés dans de nombreux pays. La majorité des articles recensés provient d'Europe (33-42) et d'Amérique du Nord (32, 43-53). Quelques études proviennent d'Asie (35)(36) et d'Océanie (37).

La plupart des échelles sont validées dans la population générale de plus de 65 ans (18 études soit 56,2%). Plusieurs études ont une population plus âgée, notamment une étude française incluant uniquement des plus de 75 ans (38) et une norvégienne, des plus de 70 ans (39).

Concernant le lieu d'utilisation, 25 échelles sont validées en médecine de ville, 6 uniquement en institutionnalisation, et 11 en soins primaires et milieu hospitalier.

ii. Méthodologie des études

Certaines échelles se sont basées sur la littérature pour établir leur liste de PPI, notamment les premiers critères de Beers (34) et ceux de Lindblad (40). D'autres s'appuient sur des revues de littérature d'échelles existantes (38, 40, 42, 51, 54-55, 58-60). Mais la plupart se basent sur des échelles préexistantes, si bien que 14 échelles sont élaborées à partir des critères de Beers (36,38,39,41-51), et 4 à partir des critères STOPP/START (version 1 ou 2) (36,52-54).

D'un point de vue méthodologique, elles utilisent toutes des méthodes de consensus. Les méthodes de consensus sont définies comme une manière de synthétiser l'information et de confronter des avis contradictoires, dans le but de définir le degré de l'accord au sein d'un groupe d'individus sélectionnés (55). La méthode Delphi (56) a été utilisée pour 17 études

(54,8%), 12 études se servent d'une méthode Delphi modifiée (41,9%) et deux utilisent une méthode RAND/UCLA (57).

Le nombre d'experts intervenant dans la validation variait selon les échelles, allant de 4 à 47 personnes. Sur les 31 études incluses dans cette revue, 17 détaillent la composition de leur panel d'experts. On dénombre une majorité de pharmaciens (14/17 soit 82,4%), de gériatres (12/17 soit 70,5%) et de généralistes (10/17 soit 58,8%).

iii. Contenu des échelles

Concernant le contenu de ces échelles, on retrouve un socle de PPI commun et d'autres PPI sont différentes d'une étude à l'autre. La majorité des études établissent une liste de molécules jugées inappropriées. Parmi ces études, 30 contiennent une liste de médicaments et/ou de classes thérapeutiques à généralement éviter chez les sujets âgés. Parmi celles-ci, vingt établissent également une liste d'interaction médicament/pathologie contre-indiquées, et 17 études publient les interactions entre médicament/classes thérapeutique à bannir. Des alternatives thérapeutiques aux molécules contre-indiquées sont proposées dans 11 échelles. De plus, certaines listes comprennent des indications concernant la durée de traitement à ne pas dépasser (21/31 soit 67,7%) et la posologie (25/31 soit 80,6%) des PPI. Les principales échelles et les plus récentes sont présentées en annexes.

Les 31 échelles identifient de nombreuses classes thérapeutiques et molécules comme inappropriées, les plus fréquemment citées sont les benzodiazépines : 30/31 toutes listes comprises (molécules/classes thérapeutiques + interactions) soit 96,8%, et 30 listes de molécules/classes thérapeutiques. Puis viennent les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec 30/31 soit 96,8% toutes listes comprises et 23 listes de molécules/classes thérapeutiques. Enfin, les anti déprimeurs tricycliques (30/31 soit 96,8% toutes listes comprises, et 27 listes de molécules/classes thérapeutiques) et les antihistaminiques (30/31 soit 96,8% toutes listes comprises, et 26 listes de molécules/classes thérapeutiques) clôturent ce classement.

Les molécules les plus communément retrouvées sont le Diazepam (30/31 listes de molécules/classes thérapeutiques soit 96,8%), la Chlordiazepoxide (29/31 listes de molécules/classes thérapeutiques soit 93,5%), l'Amitriptyline (28/31 listes de molécules/classes thérapeutiques soit 90,3%), et le Chlorpheniramine (principalement

disponible en France sous une forme combiné avec du paracétamol) (27/31 listes de molécules/classes thérapeutiques soit 87,1%).

Au sein des interactions médicament/pathologie, les classes thérapeutiques les plus souvent impliquées sont les AINS, les antidépresseurs tricycliques, les anticholinergiques à visée urinaire et les benzodiazépines de longue durée d'action.

En termes de molécules, l'Oxybutynine, le Diazepam, et Chlordiazepoxide sont les molécules les plus reportées comme étant des PPI en interaction avec certaines pathologies.

Sur 22 des 31 études incluses, 33 interactions médicament/pathologie sont décrites, impliquant 15 pathologies différentes. Celles les plus souvent citées sont les troubles cognitifs (16 études soit 72,2%), l'hypertrophie bénigne de prostate (16 études soit 72,2%), la constipation (14 études soit 63,6%), l'insuffisance cardiaque (12 études soit 54,5%), les antécédents de chute ou de fracture (12 études soit 54,5%) et l'insomnie (7 études soit 31,8%).

Les trois interactions les plus fréquemment déconseillées sont : AINS chez les insuffisants rénaux chroniques (35–37,40,42,49,52–54,58,59), le Métoprolol chez les patients parkinsoniens (35,37,38,40,43,46,49,50,53,54,58,59) et les anticholinergiques chez les patients présentant des troubles cognitifs (35,37,38,40,43,46,49,50,53,54,59)

Échelles	Pays	Population	Validité	Structure	Critères	Validité en ambulatoire	Charge anticholinergique
BEERS CRITERIA 1991 Beers, et al.	États Unis	≥65 ans institutionnalisés	13 experts	Revue de littérature Méthode Delphi	30 critères : 19 PPI, 11 concernant posologie ou durée de traitement	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
STUCK CRITERIA 1994 Stuck, et al.	États-Unis et Canada	≥75 ans vivant à domicile	13 experts	Basé sur les critères de Beers Méthode Delphi modifiée	27 PPI	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
BEERS CRITERIA 1997 Beers et al.	États Unis	≥65 ans +/- comorbides institutionnalisés	6 experts nationaux	Revue de littérature Méthode Delphi	28 Molécules/classes thérapeutiques Et 35 Interaction médicament/pathologie	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
MCLEOD CRITERIA 1997 Mc Leod et al.	Canada	≥65 ans	33 experts	Méthode Delphi modifiée	38 Critères : 18 PPI, 4 interactions de médicaments, 16 interactions pathologie/médicament	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
ZHAN CRITERIA 2001 Zhan et al.	États-Unis	≥65 ans institutionnalisés	7 experts	Critères de Beers de 1997 Méthode Delphi modifiée	33 Médicaments divisés en 3 catégories : A toujours éviter (11 molécules), Rarement approprié (8 molécules), A utiliser dans certaines indications mais souvent mal utilisés (14 médicaments)	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
NEW 2002 BEERS CRITERIA 2003 Fick DM, Cooper JW, et al.	États Unis	≥65 ans	12 experts	Critères de Beers 1991 Méthode Delphi	48 classes médicamenteuses : A éviter chez SA (balance bénéfice risque en défaveur) - A éviter dans le contexte d'une pathologie (20 pathologies citées)	Oui (et en milieu hospitalier)	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
RANCOURT CRITERIA 2004 Rancourt et al.	Canada	≥65 ans institutionnalisés	4 experts	Critères de Beers de 2002 Méthode Delphi modifiée	111 critères en 4 catégories : - 39 Prescriptions potentiellement inappropriées - 15 Prescriptions à durée potentiellement inappropriés - 20 Dosages potentiellement inappropriés - 37 Potentielles interactions médicamenteuses inappropriées	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
HEDIS CRITERIA 2006 Pugh et al.	États Unis	Vétérans de 65 ans ou plus	Consensus d'experts sans précision	Critères de Beers de 2002 Méthode Delphi modifiée	42 critères en 3 catégories : - A toujours éviter - Peu d'indications - Rarement approprié	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués

LINDBLAD CRITERIA 2006 Lindblad et al.	États Unis	Vétérans fragiles de 65 ans ou plus	9 experts	Revue de littérature Méthode de Delphi modifiée (en 2 étapes)	28 interactions maladie/ médicaments cliniquement importantes.	Oui	Pas de mention Présent dans 6 interactions.
FRENCH CRITERIA 2007 Laroche et al.	France	≥75 ans	15 experts	Critères de Beers 2002, McLeod, recommandation AFSSAPS Méthode Delphi (en 2 étapes)	34 critères : - 25 classes médicamenteuses à balance bénéfique risques défavorable - 1 classe thérapeutique à efficacité questionnable - 8 avec les deux	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués Et notion de contre-indication de l'association d'effet anticholinergique.
STOPP/START version 1 2008 Gallagher et al.	Irlande	≥65 ans	18 experts	Revue de littérature systématique Méthodes Delphi	STOPP : 65 critères de PPI. START : 22 indications de prescriptions appropriées rattachées à des pathologies fréquentes du sujet âgé.	Oui (et en milieu hospitalier)	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
THAILAND CRITERIA 2008 Winit-Watjana et al.	Thaïlande	≥65 ans	16 experts gériatriques	Revue de littérature Méthode Delphi (3 étapes)	77 recommandations en 2 catégories : - Prescription potentiellement inappropriée en elle-même - Risque d'interaction médicament/ pathologie	Oui (et en milieu hospitalier)	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
NORGE 2009 Rognstad et al.	Norvège	≥70 ans	47 experts	Critères de Beers 1997 et 2003, recommandations suédoises, études norvégiennes. Méthode Delphi (3 étapes)	36 critères divisés en trois catégories : - 19 classes thérapeutiques à éviter - 2 classes thérapeutiques avec des posologies à ne pas dépasser - 15 associations de médicaments à éviter	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
KOREAN CRITERIA 2010 Kim et al.	Corée du Sud	≥65 ans	14 experts	Critères de Beers de 1997 et 2002, ceux de Zhan de 2001. Méthode Delphi (2 étapes)	57 PPI, indépendamment des comorbidités 93 interactions médicaments/ avec 29 pathologies	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
ITALIAN CRITERIA 2010 Maio et al.	Italie	≥65 ans	9 experts	Basé sur les critères de Beers de 2002	23 prescriptions inappropriés identifiés, divisés en 3 catégories : - 17 à toujours éviter - 3 rarement approprié - 3 souvent mal utilisé malgré l'existence d'indications adéquates	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
PRISCUS LIST 2010	Allemagne	≥65 ans	26/25 experts	Echelles internationales	83 PPI	Oui	Pas de mention

Holt et al.			pluridiscip linaires	Méthode Delphi (2 étapes)			Anticholinergiques contre indiqués
APIT 2010 Basger et al.	Australie	≥65 ans	12 experts pluridiscip linaires	Méthode Delphi modifiée (2 étapes)	41 PPI	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
AUSTRIAN CRITERIA 2012 Mann et al.	Autriche	≥65 ans	8 experts	Méthode Delphi modifiée (2 étapes)	73 PPI	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
AGS BEER CRITERIA 2012 American geriatrics society	États Unis	≥65 ans	11 experts pluridiscip linaires	Revue de littérature systématique Méthode Delphi modifié	53 molécules/classes thérapeutiques - A éviter chez les SA - Prescription inappropriée en fonction des comorbidités - Médicaments a utilisé avec prudence	Oui (et en milieu hospitalier)	Charge anticholinergique élevée calculé à partir des échelles Anticholinergic scale risk, anticholinergic drug scale, anticholinergic burden scale.
NEW MEXICO CRITERIA 2012 Bachyrez et al.	États Unis	≥65 ans	12 experts	Critères de Beers	72 PPI	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
TAIWAN CRITERIA 2012 Chang et al.	Taiwan	≥65 ans	21 experts pluridiscip linaires	Revue de littérature Méthode Delphi modifiée (2 étapes)	36 critères en 2 catégories : - 24 médicaments ou classes thérapeutiques à éviter - Des interactions à éviter entre 12 pathologies et 6 médicaments/ classes thérapeutiques	Oui (et milieu hospitalisé)	Charge anticholinergique prise en compte
CLYNE CRITERIA 2013 Clyne et al.	Irlande	≥70 ans	5 experts	Revue de littérature Méthode Delphi (2 étapes) et « focus group »	34 critères	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
FORTA CRITERIA 2013 Kunh-Tiel et al.	Alleman e, Suisse et Autriche	≥65 ans	20 experts	Revue de la littérature Méthode Delphi	225 médicaments classés en 4 catégories : -A « indispensable » : 55 molécules -B « bénéfique » : 60 molécules - C « discutable » : 67 molécules - D « à éviter » : 43 molécules	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
BEER CRITERIA 2015 2015 American Geriatrics Society	Etats Unis	≥65 ans	13 experts	Méthode de Delphi modifiée		Oui	Charge anticholinergique prise en compte

EU(7)- PIM LIST 2015 Renom Guiteras et al.	Europe (7 pays)	≥65 ans	33 experts	Echelles internationales Méthode Delphi (2 étapes)	282 médicaments à éviter	Oui	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
KIM CRITERIA 2015 Kim et al.	Corée du Sud	≥65 ans	20 experts	Critères de Beers 2012, STOPP version 2, et PRISCUS 2010.	26 Médicaments	Oui (et en milieu hospitalier)	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
NORGE NH 2015 Nyborg et al.	Norvège	≥70 Ans résident en EPHAD		Méthode Delphi (3 étapes)	34 médicaments à éviter	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
STOPP version 2 2015 O'Mahony et al.	Europe	>65 ans	19 experts	Méthode Delphi (2 étapes)	114 critères : - 80 PPI (STOP) - 34 START	Oui et en milieu hospitalier)	Charge anticholinergique prise en compte
GheOP3S-tool 2016 Tommelein et Al.	Belgique	>70 ans et poly-médiqués en EPHAD	19 experts	Méthode RAND /UCLA (en 2 étapes)	83 critères	Non	Pas de mention Anticholinergiques contre indiqués
STOPP/START modified for nursing home 2017 Khodyakov et al.	États Unis	Résident d'EPHAD de >70 ans	17 experts	Echelle STOPP/START vs2. Méthode Delphi (3 étapes)	24 critères : - 22 PPI - 2 START	Non	Charge anticholinergique prise en compte
STOPPFrail 2017 Lavan et al.	Irlande	>65 ans, soins palliatifs	17 experts	Echelle STOPP/START vs2. Revue de littérature Méthode Delphi (3 étapes).	27 PPI	Oui	Pas de mention

Tableau 1 : Récapitulatif des échelles de iatrogénie

Concernant les interactions entre médicaments, 18 échelles les décrivent et 16 sont contre-indiquées (Tableau 2). Les classes thérapeutiques les plus souvent impliquées sont les AINS (16/18 soit 88,8%), les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (8/18 soit 44,4%), les antidépresseurs tricycliques (5/18 soit 27,7%) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (4/18 soit 22,2%). Concernant les molécules, la Coumadine est la plus reportée (11/18 soit 61,1%), surtout dans l'association avec les AINS et IEC.

Interactions Médicaments/Médicaments	McLeod	Rancourt	French criteria	STOPP/START	Thailand	NORGEF	Korean	APIT	Taiwan	Clyne	Beers 2015	KIM 2015	NORGEF_NH	STOPP/START vs 2	GheOP3S	STOPP-NH	STOPPFrail
Coumadine-AINS	x	x		X	X	x				X	x	x	x		X		
Coumadine- Aspirine	x	x		X	X					X					x		
AINS - IEC						x		x		x			x				
Bêtabloquant- Verapamil		x		X										x			
AINS – diurétique						x		x					x		X		x
IEC – Diurétique épargneur de potassium		x			x	x							x		X		
Anticholinergique- anticholinergique			x								X			X	X	x	
AINS- corticoïdes						x					x		X	X	X		
AINS – anticoagulant							X		X					X		x	
Aspirine – anticoagulant							x		x					X			
AINS- AAP														x	X		x
AINS -ISRS						x							x		x	x	x
Coumadine -cimétidine	x	x			x		x										
Antidépresseur tricyclique – inhibiteur calcique				X						X		X					
Antidépresseur tricyclique – Opioïdes				X						x		x					
Aspirine – AINS				X	x			x								x	x

Tableau 2 : Interactions médicament/médicament contre indiquées

B. Échelles validées d'évaluation de iatrogénie

i. Critères de Beers 1991 (23) (Annexe 1)

Il s'agit de la première véritable échelle de iatrogénie médicamenteuse validée. A l'époque, cette première version s'adressait aux américains d'au moins 65 ans, institutionnalisés. Elle a été construite à partir d'une revue de littérature, puis validée par un consensus de 13 experts, selon une méthode Delphi en 2 étapes. Cela a abouti à la création d'un outil, contenant 30 PPI, divisé en 2 parties : 19 médicaments ou classes thérapeutiques à éviter et 11 critères décrivant des doses, durées de traitement et fréquences à ne pas dépasser.

ii. Critères de Stuck (41)

Les critères de Stuck ont pour objectif d'établir une liste de PPI chez les plus de 65 ans, non institutionnalisés aux Etats Unis et au Canada. Elle a été établie en 1994 et se base sur les critères de Beers, évalués par un consensus de 13 experts (gériatres et pharmaciens) grâce à une méthode Delphi modifiée. Il en ressort 27 PPI, avec notamment l'exclusion du methyldopa et du propranolol.

iii. Critères de Beers 1997 (51) (Annexe 2)

C'est la première actualisation des critères de Beers, dont l'un des objectifs est d'élargir l'applicabilité de cet outil, en s'adressant désormais à tous les plus de 65 ans, institutionnalisés ou non. Ces critères ont été élaborés par un consensus de 6 experts (gériatres et pharmaciens), avec une méthode Delphi en 2 étapes. Cela a abouti à une liste de 63 items, correspondant à 28 PPI de molécules/classes thérapeutiques, et 35 critères décrivant des interactions potentiellement inappropriées soit médicament/maladie ou entre médicaments.

iv. Critères de Mc Leod 1997 (60)

C'est une étude canadienne, ayant pour objectif de développer une liste de PPI validée chez les plus de 65 ans. Les critères sont basés sur une revue de littérature et sur les critères de Beers de 1991. Par la suite ils ont été validés par un consensus de 33 experts pluridisciplinaires dont 8 généralistes, aboutissant à l'élaboration d'une liste de 38 PPI. Ils sont divisés en 3 rubriques

(18 PPI quelle que soit la situation, 4 interactions entre médicaments, et 16 interactions médicaments/maladie.)

v. Critères de Zhan 2001 (42)

Il s'agit d'une liste de PPI américaine, basée sur les critères de Beers de 1997. Elle a été validée par consensus d'experts (gériatres, pharmaciens, phamaco-épidémiologistes) en utilisant une méthode Delphi en 2 étapes. Cela a abouti à l'identification de 33 PPI classées en 3 catégories. 11 médicaments à toujours éviter, 8 rarement appropriés et 14 qui peuvent avoir une indication dans la population gériatrique.

vi. Critères de Beers-Fick 2003 (43) (Annexe 3)

Les critères de Beers de 2003, répondent à un besoin d'actualiser les précédents, dans un contexte de nouvelles molécules disponibles et de modification de certaines recommandations. Ils ont été créés à partir de ceux de 1997 et d'une revue de littérature, validés ensuite par un panel de 12 experts. On dénombre 68 PPI avec 48 décrites comme des médicaments à éviter et 20 comme des interactions médicament/pathologie potentiellement inappropriées.

vii. Critères de Rancourt (44)

Cette étude canadienne de 2004, a pour objectif de définir des critères de PPI et d'en évaluer la prévalence au sein d'une population de sujets âgés institutionnalisés. Pour ce faire une liste a été constituée à partir des critères de Beers de 1991 et 1997, ainsi que ceux de McLeod. Elle a été validée par un consensus d'experts (un généraliste ayant une patientèle gériatrique, un généraliste, un pharmacien et un pharmacien-épidémiologiste), à l'aide d'une méthode Delphi modifiée. Cela a abouti à l'identification de 111 critères, avec plusieurs catégories : PPI, prescription de durée inappropriée, prescription à posologie inappropriée, ou interaction médicamenteuse.

Concernant la prévalence des PPI selon ces critères, 14,7% des patients suivis présentaient une PPI, 23,6% une prescription de durée inappropriée et 9,6% une prescription à posologie inadaptée.

viii. Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS) criteria, (45)

Cette étude de cohorte rétrospective américaine conduite en 2006, chez des vétérans de 65 ans et plus, en ambulatoire, avait pour objectif de déterminer le nombre de PPI, en utilisant la liste HEDIS sur une année. Il s'agit d'une liste créée par un comité d'experts, utilisant une méthode Delphi modifiée, ayant identifié au sein des critères de Beers de 2002 les médicaments qui devraient toujours être évités. Cette liste de PPI fut ajoutée au « 2006 Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS) »

Cette cohorte comportait 1 096 361 vétérans d'au moins soixante-cinq ans, à prédominance masculine (98%).

Près de 20% de la cohorte recevait au moins un médicament inclus dans la liste HEDIS 2006 et 3,9% en recevait au moins deux. La liste était dominée par les prescriptions d'antihistaminiques sédatifs, de myorelaxants et d'opioïdes. La polymédication avec un seuil d'au moins dix médicaments et le nombre de consultations semblaient être les facteurs les plus prédictifs de PPI. L'âge avancé (>85 ans) paraissait être un facteur protecteur de PPI.

ix. Critères Lindblad 2006 (40)

Cette étude est basée sur une revue de littérature entre 1996 et 2004. Les résultats ont été compilés pour établir une liste cliniquement pertinente d'interactions pathologies/médicaments. L'objectif de cette étude était d'obtenir un avis consensuel d'un panel d'experts pluridisciplinaires (2 gériatres, 7 pharmaciens) sur la congruence des interactions. Une fois cette liste validée, les auteurs ont déterminé la prévalence de ces interactions dans un échantillon d'une population de vétérans d'au moins 65 ans.

Au total, 28 interactions pathologies/médicaments ont été identifiées, impliquant 14 pathologies différentes. On dénombre entre autres les interactions : arythmie avec antidépresseur tricyclique, hypertrophie bénigne de prostate avec anticholinergique, opioïdes, myorelaxants, antidépresseur tricyclique, insuffisance rénale et nitrofurantoïne, AINS, etc.

Au sein de la population étudiée, on retrouvait chez 15,3% des sujets au moins une interaction. Les plus communes étaient l'association d'un inhibiteur calcique en cas d'insuffisance cardiaque congestive, et l'association d'aspirine en présence d'ulcère gastroduodéal.

Parmi ces 28 interactions, onze sont également retrouvées dans les critères de Beers et cinq ont été sélectionnées pour apparaître dans la liste HEDIS 2007.

Parmi les interactions médicament/pathologie contre indiqué dans cette étude, on retrouve les anticholinergiques. Ils sont déconseillés en association avec six pathologies différentes, notamment en cas de démence, de constipation, d'incontinence, de malnutrition, de glaucome et d'incontinence urinaire.

x. Critères français (38)(61) (Annexe 4)

Il s'agit d'une étude française de 2007, ayant pour objectif d'établir une liste de PIM applicable chez les plus de 75 ans habitant en France.

Cette échelle se base sur les critères de Beers (43), de McLeod (60) et les recommandations de l'ancienne agence nationale de sécurité du médicament (AFSSAPS) pour la prescription chez les sujets âgés. La validation a été faite par un groupe d'experts (5 gériatres, 5 pharmacologues, 2 pharmaciens, 2 généralistes et 1 pharmaco-épidémiologiste), aboutissant à 36 critères divisés en trois catégories : vingt-cinq classes médicamenteuses à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable, une classe thérapeutique jugée inefficace (les vasodilatateurs cérébraux) et huit combinant un manque d'efficacité et une balance bénéfice risque défavorable. L'utilisation concomitante de plusieurs molécules d'une même classe thérapeutique (AINS, anticholinergique, antipsychotique, etc.) est notamment déconseillée.

Cette liste se différencie des listes nord-américaines, par son application en France (et en Europe), en ne contenant que des médicaments disponibles sur le marché français. Contrairement à d'autres échelles, les experts français ont jugé que l'Amiodarone et la Fluoxétine pouvaient être utiles et appropriées dans certaines situations.

xi. STOPP version 1 (62) (Annexe 5)

Le but de cette étude Irlandaise de 2008 était de créer un nouvel outil de prescription, qui se différencie de ceux existants, par la prise en considération des médicaments à prescrire chez le sujet âgé de plus de 65 ans (les « START »), en plus de ceux à proscrire (les « STOPP »).

L'échelle a été constituée à partir d'une revue de littérature systématique, analysée ensuite par un panel de 18 experts en gériatrie (neuf gériatres hospitaliers, trois pharmacologues, un géronto-psychiatre, deux généralistes et trois pharmaciens) en utilisant une méthode Delphi.

Cela a abouti à 65 critères STOPP représentant des PPI sous forme de molécules/classes thérapeutiques, d'interaction médicament/pathologie et d'interaction médicament/médicament.

Les molécules « START », correspondaient à celles indiquées chez la personne âgée dans certaines pathologies, ayant démontré scientifiquement une balance bénéfico-risque positive. Cela représentait 22 classes thérapeutiques.

xii. Critères thaïlandais (63)

Il s'agit d'une étude thaïlandaise de 2008, ayant pour objectif de développer des critères précis afin de déterminer quelles prescriptions sont à haut risque d'être inappropriées chez les sujets thaïlandais d'au moins 65 ans.

L'échelle a été créée à partir d'une revue de littérature, validée ensuite par un panel d'experts en utilisant la méthode Delphi.

Il en résultait soixante-dix-sept recommandations, se divisant en deux catégories. D'une part les classes thérapeutiques à éviter car jugées inappropriées en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable et d'autre part celles délétères en présence de certaines pathologies.

On retrouve ainsi vingt-huit critères inclus dans la liste de McLeod (60), trente-trois similaires à ceux de Zhan (42) et trente-cinq aux nouveaux critères de Beers de 2003(43).

xiii. NORwegian GEneral Practice criteria (NORGEP) 2009 (39)

La NORGEP est une liste norvégienne de critères précis de PPI utilisable par les médecins généralistes pour leurs patients d'au moins 70 ans.

Cette échelle a été conçue en se basant sur les critères de Beers de 1997(51) et 2003(43), les recommandations suédoises et la littérature norvégienne. Elle a été validée en utilisant la méthode Delphi sur un panel de 47 experts au total (14 pharmacologues, 17 gériatres, et 16 généralistes), en 3 étapes.

Elle comprend 36 critères classés en trois catégories : dix-neuf classes thérapeutiques à éviter, deux molécules avec des posologies à ne pas dépasser, quinze associations de médicaments dangereuses.

xiv. Critères de Corée du Sud (46)

Il s'agit d'une étude coréenne de 2010, visant à établir une liste de PPI, applicable aux Coréens de plus de 75 ans.

Cette échelle est basée sur les critères de Beers de 1997 (51), de 2002 (43) et ceux de Zhan (42), en retenant les médicaments disponibles en Corée. Cette liste a été validée par un panel de quatorze experts (7 généralistes, 3 psychiatres, 3 pharmaciens et 1 neurologue) en utilisant une méthode Delphi en 3 étapes, aboutissant à la sélection de cinquante-sept PPI et quatre-vingt-treize interactions concernant vingt-neuf pathologies fréquentes.

xv. Critères italiens 2010 (47)

Tout comme les autres pays, les Italiens ont souhaité développer une liste de PPI applicable au sein de leur population de 65 ans et plus. Cette étude avait donc pour objet d'établir des critères permettant de déterminer quelles prescriptions peuvent être inadéquates. Un panel d'experts (3 généralistes, 1 pharmacien, 2 psychiatres, 1 cardiologue, et un directeur de maison de retraite) a élaboré cet inventaire qui comprend vingt-trois PPI, classées en trois sous-groupes : dix-sept médicaments à toujours éviter, trois médicaments rarement indiqués (Fluoxétine, Ticlopidine, Doxazosine), trois médicaments souvent mal utilisés malgré des indications existantes (Amiodarone, antipsychotiques atypiques (Olanzapine, Risperidone, Clozapine, etc.), Catapressan).

Cette échelle, une fois établie, a été utilisée pour évaluer la prévalence des PPI au sein d'une cohorte italienne, comprenant 91 741 sujets de 65 ans et plus, ayant au moins un médicament prescrit. Les résultats montrent que 25,8% avait au moins une PPI, 14,1% en avait deux et 2% trois ou plus. Les PPI les plus fréquentes étaient les AINS (35,7%), suivi de la Ticlopidine (17,6%) qui est un anti agrégeant plaquettaire. Le taux de PPI semblait augmenter avec l'âge, la polymédication, les comorbidités et le sexe féminin.

xvi. Liste PRISCUS 2010 (64)

Cette étude allemande a été menée pour obtenir une liste applicable en Allemagne chez les sujets d'au moins 65 ans.

Une première liste a été établie à partir de la littérature et d'une analyse qualitative des échelles internationales de PPI publiées. Celle-ci est adaptée au pays, en tenant compte des

médicaments disponibles et utilisés en Allemagne. Elle a été validée par un panel d'experts pluridisciplinaires, en utilisant une méthode Delphi en deux étapes.

Au final, l'échelle comprend quatre-vingt-trois médicaments dont la prescription est jugée potentiellement inappropriée que ce soit par la molécule en elle-même, la posologie ou encore la voie d'administration.

xvii. Australian Prescribing Indicator Tool (APIT) (37)

L'objectif de cette étude de 2012 était d'établir une liste de PPI, applicable au sujet âgé de plus de 65 ans, australien. Elle est basée sur une revue de littérature, validée dans un second temps par un consensus d'experts pluridisciplinaires à l'aide d'une méthode RAND/UCLA en 2 étapes. Cela a abouti à la construction d'un outil comprenant 41 critères de PPI.

xviii. Critères autrichiens (65)

Cette étude a été réalisée en 2012, pour élaborer une liste de médicaments jugés inappropriés chez les sujets autrichiens de 65 ans et plus.

Elle a été conçue en se basant sur la liste allemande PRISCUS (64), validée ensuite par un panel de huit experts (1 généraliste, 1 neurologue, 3 internistes, 1 psychiatre, 2 pharmaciens) par une méthode Delphi en 2 étapes. Cela a abouti à soixante-treize médicaments à écarter, soit en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable soit en raison d'une efficacité jugée médiocre.

Cette échelle ne tient pas compte des posologies, ni des interactions, ou encore des durées de traitement.

xix. Critères de Beers- AGS 2012 (50) (Annexe 5)

Comme les critères de Beers précédents de 1997 (51) et 2003 (43), il s'agit d'une réévaluation d'une échelle préexistante, afin de l'actualiser pour qu'elle reste applicable. La mise à jour a été réalisée à l'aide d'une revue de littérature systématique permettant de tenir compte des nouvelles publications pouvant influencer ces critères et également des nouvelles molécules apparues ou retirées du marché américain depuis la dernière liste. Cet outil a été validé par un consensus d'experts pluridisciplinaires grâce à une méthode Delphi en 2 étapes. Comme les précédents critères de Beers, les 63 PPI ont été divisés en 3 catégories : 34 PPI en toute

circonstance, 14 interactions médicament/pathologie à éviter et 13 prescriptions à utiliser avec prudence chez les sujets âgés.

xx. New Mexico Criteria 2012 (48)

L'objectif de cette étude américaine de 2012 était de développer un outil aidant à la prescription chez les sujets d'au moins 65 ans. Celle-ci se base sur les critères de Beers de 2003 (43), permettant à 12 experts pluridisciplinaires d'élaborer une liste en utilisant la méthode Delphi. Elle contient 72 PPI à utiliser avec prudence dans la population gériatrique.

xxi. Critères de Taiwan (35)

Il s'agit d'une étude de 2012 ayant pour objectif de créer une liste de critères afin de détecter plus facilement les prescriptions inadaptées.

Dans ce but, les auteurs ont effectué une revue de la littérature, puis validé les molécules identifiées par une méthode Delphi avec un panel d'experts pluridisciplinaires.

Les critères taïwanais contiennent au final 36 médicaments ou classes thérapeutiques. Ces critères se divisent en deux parties contenant au total cent cinquante et un médicaments : vingt-quatre molécules ou classes thérapeutiques à éviter, des interactions à éviter entre douze pathologies et six médicaments ou classes thérapeutiques.

xxii. Critère de Clyne 2013 (66)

Il s'agit d'une étude irlandaise visant à réduire le nombre de PPI en soins primaires. Pour cela une liste de trente-quatre médicaments jugés comme étant des PPI a été élaborée, basée sur une revue de littérature systématique et un consensus d'experts pluridisciplinaires (2 généralistes, 2 pharmaciens, 1 pharmacien clinique).

Cette échelle a comme particularité de suggérer une alternative médicamenteuse ou non pour chaque PPI.

Elle a été testée en médecine de ville auprès de médecins généralistes, qui ont trouvé plusieurs limites à son application :

- La volonté du patient qui parfois souhaite garder sa PPI malgré une information adéquate ;

- La peur de modifier la prescription d'un autre praticien ;
- Le manque de temps pour évaluer les prescriptions.

xxiii. Liste FORTA 2014 (67)

L'objectif de cette étude était de valider par un consensus d'experts (17 internistes gériatres, et 3 psychiatres gériatres), à l'aide d'une méthode Delphi, la liste Fit FOr The Aged (FORTA), qui classe de manière positive ou négative les médicaments utilisés chez les plus de 65 ans, en Allemagne, Suisse et Autriche.

Cette échelle est issue d'une revue de littérature systématique, permettant d'établir un registre de 225 médicaments divisés en 4 catégories :

- Catégorie A : 55 prescriptions indispensables ;
- Catégorie B : 60 médicaments pouvant être bénéfiques ;
- Catégorie C : 67 médicaments questionnables ;
- Catégorie D : 43 médicaments à éviter.

xxiv. Critère de Beers 2015 (49) (Annexe 6)

Il s'agit de la mise à jour des critères de Beers 2012 (68) par la société américaine de gériatrie, à l'aide d'une actualisation de la littérature et de l'avis d'un panel d'experts. Ces critères reprennent les deux catégories usuelles : médicaments d'une part et interaction pathologie/médicaments à éviter d'autre part. S'y ajoutent deux nouvelles catégories, évoquant les posologies à adapter en fonction de la fonction rénale et les interactions entre molécules.

Ceci a abouti à la sélection de 101 critères divisés en 5 types de PPI :

- 40 médicaments ou classes thérapeutiques à éviter en général ;
- 12 interactions médicaments/pathologies à éviter ;
- 16 médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec prudence ;
- 20 médicaments inappropriés en cas d'insuffisance rénale.

Ces critères s'appliquent à tous les sujets âgés d'au moins 65 ans ne se trouvant pas dans une situation de soins palliatifs exclusifs.

xxv. Européen Union Potentially inappropriate Medication list (EU(7)PIM list) 2015 (58)
(Annexe 7)

L'objectif de cette étude était de développer une liste de PPI validée par un consensus d'experts, comprenant les médicaments disponibles dans 7 pays européens. Elle a été créée en s'appuyant sur les différentes échelles existantes (PRISCUS (64), French criteria (38), STOPP/START (62), Beers (43,50), et McLeod (60)), puis validée grâce à un consensus de 27 experts pluridisciplinaires en utilisant une méthode Delphi en 2 étapes. Elle contient 282 médicaments/ classes thérapeutiques jugées inappropriées.

xxvi. KIM criteria (36) (Annexe 8)

L'objectif de cette étude est d'établir une liste compréhensible de PPI applicable dans la population gériatrique coréenne, basée sur les échelles de iatrogénie médicamenteuse internationales existantes (Beers, STOPP/START et PRISCUS). Grâce à un consensus de 20 experts (4 internistes, 1 généraliste, 2 psychiatres, 1 neurologue, 2 gériatres, 1 urologue, 1 médecin de santé publique, 1 rhumatologue, 6 pharmaciens), à l'issue d'une méthode Delphi en 2 étapes, 26 PPI appartenant à 7 classes thérapeutiques différentes ont été retenues.

En interrogeant la base de données de l'assurance santé nationale, la prévalence de PPI a été calculée pour les 237 285 sujets âgés institutionnalisés. Un total de 98 158 personnes avait au moins une PPI, soit 41.4% de la cohorte. Au sommet des PPI se trouvent les benzodiazépines, les antihistaminiques et les AINS.

xxvii. Critères NORwegian General Practice in Nursing Home (NORGEP-NH) (69) (Annexe 9)

Cette étude avait pour but de créer une liste de critères explicites de PPI en institution en Norvège. Cela a abouti à un registre de 34 critères, basés sur les critères NORGEP 2009 (39) et sélectionnés par un consensus d'experts suite à une méthode Delphi en 3 étapes.

xxviii. STOPP version 2 (53) (Annexe 10)

Il s'agit de la deuxième version de l'échelle STOPP/START permettant d'actualiser les données, en tenant compte des nouvelles recommandations et molécules apparues entre 2008 et 2015. Cette liste est basée sur la précédente et sur une revue de littérature systématique, validée par

un panel de 19 experts par méthode Delphi, aboutissant à une liste contenant 114 critères. Parmi ces critères 80 sont des STOPP et 34 des START. La première version comptait 65 critères, il s'agit donc d'un accroissement de 31% critères par rapport à la première version. Parmi les nouveaux PPI, la notion de *charge anticholinergique* est apparue, ne se limitant plus qu'à la classe thérapeutique des anticholinergiques.

xxix. Liste Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP3S) 2016 (59)

Cette étude a été élaborée pour dépister les PPI chez les patients européens d'au moins 70 ans, polymédiqués, en EHPAD, à partir d'indicateurs de prescription et d'une revue de littérature sur les interactions entre médicaments.

A l'aide d'un consensus d'experts en utilisant une méthode RAND/UCLA, 83 critères ont été validés et divisés en plusieurs catégories : 31 PPI indépendamment la pathologie, 11 PPI selon la pathologie, 29 interactions entre médicaments, 6 oublis potentiel de prescription et 6 PPI en rapport avec les soins.

xxx. STOPP and START modified for nursing home 2017(54) (Annexe 11)

Il s'agit d'une étude basée sur les critères STOPP/START version 2 (53), ayant pour objectif d'adapter cette échelle à une population d'américains de plus de 70 ans institutionnalisés. Les critères ont été validés à l'aide d'un panel d'experts (5 pharmaciens, 5 infirmières, 4 chercheurs et 3 médecins) avec une méthode Delphi en 3 étapes. Il en résulte une liste de 24 critères divisée en 2 parties : 22 PPI et 2 médicaments sous-utilisés (START).

xxxi. STOPPfrail (52) (Annexe 12)

Cette étude irlandaise a pour but d'adapter les critères STOPP/START à une population gériatrique spécifique. Elle s'adresse à des patients souffrant de pathologie à un stade terminal et/ou ayant un pronostic de survie à un an faible et/ou ayant un handicap fonctionnel ou cognitif sévère. Il s'agit donc de patients pour lesquels les soins de confort sont au premier plan. Cette échelle a pour but d'aider le praticien à dé-prescrire dans cette population.

Par un consensus de 17 experts (6 gériatres, 3 pharmaciens, 1 géronto-psychiatre, 3 médecins de soins palliatifs, 2 généralistes et 2 pharmaciens spécialisés en gériatrie) et à l'issue de 3

étapes d'une méthode Delphi, 27 PPI ont été décrites, ne semblant pas optimales dans la prise en charge de ces sujets âgés.

C. Influence de la charge anticholinergique au sein des échelles de iatrogénie

Dans certaines échelles de iatrogénie précédemment étudiées, une CACh trop élevée est décrite comme étant une PPI (35,49,50,53,54). Mais la CACh est évaluée de façon différente selon les outils, notamment en utilisant des échelles d'évaluation de la CACh.

Dans la majorité des études, seules certaines classes sont déconseillées pour leur effets indésirables anticholinergiques : les anticholinergiques, les antidépresseurs, les antihistaminiques de première génération. Ce manque d'évaluation est probablement dû au fait que la mesure de la CACh est méconnue et difficile. Il n'existe pas de liste de référence des molécules anticholinergiques, qui ont un potentiel anticholinergique non équivalent d'une échelle à l'autre. Plusieurs échelles existent se basant sur des méthodes variées, de la mesure de l'activité anticholinergique du sérum, en passant par l'affinité in vitro pour les récepteurs muscariniques, jusqu'au consensus d'experts.

Les critères de Beers de 2012 (68) évalue la charge anticholinergique en combinant 3 échelles différentes : anticholinergic scale risk (ARS) (70), anticholinergic drug scale (ADS) (71), anticholinergic burden scale (ABS) (72). Les critères de Taiwan (35), publiés la même année, inclut les molécules ayant un potentiel anticholinergique côté 2 ou 3 (3 étant l'activité anticholinergique la plus élevée possible) sur l'échelle ARS. Dans la version révisée des critères de Beers publié en 2015 (49), il est établi une liste de médicaments ayant une forte CACh, calculée à partir d'une combinaison d'échelles notamment l'ARS et l'ADS.

Devant l'intégration de cette évaluation dans une partie des échelles de iatrogénie médicamenteuse récentes, il semble pertinent de s'intéresser aux différents outils permettant l'évaluation de la CACh chez le sujet âgé.

Il existe 9 échelles validées en population gériatrique permettant de déterminer la CACh (7,8,70–77) soit par des échelles pondérées, soit par des méthodes de calcul utilisant des doses quotidiennes normalisées (Tableau 3). De plus, il a été mis en évidence dans plusieurs études une association entre CACh et risque de chute (7), traumatique ou non, de pneumopathie (78,79), d'altération du statut cognitif, physique ou fonctionnel(7,80,81).

En pratique que ce soit en soins primaires ou en milieu hospitalier, la notion de CACH et ces outils sont peu connus, il n'y a d'ailleurs pas d'étude évaluant l'impact de la CACH dans la iatrogénie. Elles évaluent différentes molécules avec des potentiels anticholinergiques différents, certaines tiennent compte des doses journalières utilisées. D'autre part aucun seuil de risque n'est clairement déterminé pour chaque événement. Une des limites à la démocratisation de cette évaluation est la mise à jour de ces échelles, qui n'est pas faite de manière régulière. Cela rend le choix et l'utilisation de ces échelles difficile en pratique.

D. Utilisation en ambulatoire de ces outils

La majorité de ces études sont validées en soins primaires, soit 27 des 31 échelles étudiées. Un total de 5 listes dont les premiers critères de Beers sont validés uniquement chez des patients institutionnalisés.

En théorie, ces différentes listes sont donc applicables par le médecin généraliste pour réévaluer les prescriptions chez les patients de plus de 65 ans.

Une thèse de médecine (82) évaluant l'effet de l'utilisation de l'échelle STOPP/START, lors du renouvellement d'ordonnance par le médecin généraliste, montre une réduction de PPI dans 46,6% des cas.

Nom des échelles	Auteurs	Année de publication	Pays	Méthodologie	Population	Résultats
Clinician-rated anticholinergic score	Han et al.	2001	Etats Unis	Cohorte prospective + Consensus d'experts pour élaboration de l'échelle	278 participants >65 ans	60 médicaments inclus
Anticholinergic Drug Scale	Carnahan et al.	2006	Etats Unis	Etude transversale + Consensus d'experts pour élaboration de l'échelle	201 résidents de maison de retraite	117 médicaments inclus
Anticholinergic Burden Classification	Ancelin et al.	2006	France	Cohorte prospective	372 patients ambulatoire de >60 ans	27 médicaments inclus
Anticholinergic Risk Scale	Rudolph, et al.	2008	Etats Unis	Cohorte rétrospective gériatrique/prospective en ville + Consensus d'experts et revue de la littérature pour l'élaboration de l'échelle	132/117 patients > 65 ans	49 médicaments inclus
Anticholinergic Cognitive Burden Scale	Boustani et al.	2008	Etats Unis	Cohorte prospective + Consensus d'experts et revue de la littérature pour l'élaboration de l'échelle	3013 patients > 65 ans ambulatoires	88 médicaments inclus
Anticholinergic Activity Scale	Ehrt et al.	2010	Norvège	Cohorte prospective Consensus d'experts et liste d'anticholinergiques pour l'élaboration de l'échelle	78 patients avec une maladie de Parkinson	99 médicaments inclus
Drug Burden Index anticholinergic subscale	Hilmer et al.	2007	Etats Unis	Cohorte prospective + modèle linéaire additif, basé sur listes d'anticholinergiques	3075 patients ambulatoires > 70 ans	Posologie des médicaments inclus prise en compte
Summated Anticholinergic Medications Scale	Gray et al.	2015	Etats Unis	Cohorte prospective + calcul de la somme des doses standardisées quotidiennes, à partir d'une liste d'anticholinergiques	3434 patients ambulatoires > 65 ans	89 médicaments inclus

Tableau 3 : Échelles de CAch validés en population gériatrique.

4- DISCUSSION

A. Synthèse des résultats

Cette revue a recensé 32 échelles d'évaluations de iatrogénie médicamenteuse, publiées entre 1991 et 2018, ayant chacune développé une liste de PPI, dont 5 tiennent compte de la CACH.

La comparaison de ces différentes listes montre des contenus différents, certaines tenant en compte des comorbidités des patients, à travers des interactions médicaments/pathologies déconseillées, d'autres non. Par ailleurs, les molécules/classes thérapeutiques varient d'un pays à l'autre selon les médicaments disponibles, rendant l'élaboration d'une liste universelle difficile. Néanmoins, en regroupant toutes ces études, on dénombre de multiples classes thérapeutiques et médicaments potentiellement inappropriés, largement prescrits au quotidien dans la population des patients âgés.

Moins de la moitié des échelles a été établie à partir de critères basés sur des revues de littérature. Cela s'explique par le fait que les sujets âgés sont souvent exclus des études notamment des essais randomisés. La majorité des échelles étudiées est donc basée sur des listes de PPI préexistantes, comme celle de Beers et STOPP/START, elles-mêmes basées sur des revues de littérature.

La majorité des études a été créée pour être applicable en ambulatoire. Quelques listes de PPI se concentrent seulement sur les patients institutionnalisés (5/31), une seulement en milieu hospitalier (44).

La majorité des articles sélectionnés utilise une méthode Delphi, qui consiste à obtenir un accord entre experts à travers des échanges, sous forme de questionnaires, en plusieurs étapes. Il n'existe pas d'accord sur la définition d'un expert, le nombre nécessaire d'experts ni le nombre d'étapes. D'autres utilisent une méthode Delphi modifiée qui consiste en une étape où les experts se rencontrent en face à face, en général à la fin du procédé, permettant le dialogue et facilitant la résolution des discordances.

Les benzodiazépines et les AINS sont les médicaments les plus souvent rapportés comme étant potentiellement inappropriés chez le sujet âgé. Des revues de littérature antérieures confirment ces résultats (83)(84). Dans ce travail de thèse, Les benzodiazépines et les AINS ont été retrouvés dans 30 /32 listes, soit sous forme de PPI soit dans les interactions à éviter.

En effet, il existe plusieurs études établissant un lien entre les benzodiazépines et des effets indésirables (troubles cognitifs (85), insuffisance respiratoire (86), chutes (87), etc.). Malgré ces risques connus, ces médicaments sont largement prescrits et utilisés au sein de la population gériatrique française (88), principalement dans les indications suivantes : anxiété, trouble du sommeil, syndrome dépressif. De plus, une fois prescrit, l'arrêt des benzodiazépines est souvent retardé, en raison de l'hésitation du prescripteur et/ou du patient, de crainte d'un sevrage ou de la réapparition des symptômes (89).

Cette revue, comme d'autres, retrouve une grande variété de molécules/classes thérapeutiques présentes dans les échelles. Cela reflète bien la polypathologie et la polymédication, qui sont de véritables enjeux de par leur fréquence et leurs effets chez les sujets âgés. D'autant plus que les preuves scientifiques sont rares pour guider les prescriptions chez les sujets âgés.

Dans les échelles comprenant des listes d'interactions jugées inappropriées, qu'elles soient entre médicaments, ou entre pathologies et médicaments, les AINS étaient les plus fréquemment retrouvés. Malgré de nombreuses alertes (88), les benzodiazépines et AINS restent largement prescrits dans la population gériatrique. Cela peut s'expliquer par un manque d'information des praticiens, ou par une impression d'un bénéfice jugé supérieur aux risques.

De nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites au sein de ces échelles. La plus fréquente est l'association entre AINS, Aspirine et Coumadine. Elle est d'ailleurs connue comme néfaste, et plusieurs études confirment que cette association engendre un surcroît d'hospitalisation (90).

L'évaluation de la CAch fait partie des PPI dans certaines échelles récentes. Mais celle-ci présente plusieurs limites. D'une part, les outils sont multiples, il n'existe pas de véritable consensus entre les listes et d'autre part, ces échelles ne sont disponibles qu'en version papier. Ces listes sont longues, avec un classement différent selon les auteurs, parfois par classe thérapeutique ou molécule, ou par effet indésirable. Tout comme les échelle d'évaluation de iatrogénie médicamenteuse, elle nécessite du temps pour être appliquée. Or, en médecine de ville, le temps est manquant, ce qui n'incite pas les praticiens à se familiariser avec ses échelles.

B. Forces et limites de la revue de littérature

Il existe peu de revues de littérature exhaustives regroupant les différentes échelles de iatrogénie validées depuis 1991 (83,84) et aucune en langue française. De plus, aucune n'évalue la prise en compte de l'évaluation de la charge anticholinergique au sein de ces échelles. Une autre force de cette étude est qu'elle cible la population gériatrique qui semble particulièrement concernée par les enjeux de la iatrogénie médicamenteuse.

Bien que la iatrogénie médicamenteuse soit un enjeu de santé publique mondialement reconnu, ces listes sont peu diffusées (91), notamment en médecine de ville, alors que le généraliste est le premier prescripteur au sein de cette population.

Cette revue de littérature a utilisé une stratégie de recherche simple, la plus exhaustive possible, élargie aux articles en langue anglaise, permettant d'avoir accès à un plus grand nombre d'outils publiés. La méthodologie PRISMA a été suivie autant que possible (33).

Néanmoins, plusieurs limites à ce travail sont à souligner. D'une part, il s'agit d'une revue de littérature narrative : la sélection des articles a été effectuée par une seule personne, entraînant un risque de biais de sélection, en n'incluant pas d'éventuels articles pertinents. D'autre part, ces listes de PPI ont une validité limitée dans le temps, due à l'évolution constante de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci ne cesse de développer de nouvelles molécules et d'en retirer d'autres du marché, rendant ces échelles rapidement obsolètes. D'où la nécessité d'actualiser ces outils. C'est d'ailleurs le cas des critères de Beers, déjà actualisés quatre fois depuis 1991 (41,43,49,68), mais également le cas de la liste STOPP /START, avec une deuxième version a été publiée en 2015 (53).

Chaque pays semble avoir des recommandations spécifiques et des molécules différentes disponibles, rendant impossible l'application d'une échelle de manière universelle, sans ajustement par pays.

Cette étude cible les sujets âgés, mais il existe un vide dans la littérature concernant cette population, ne permettant pas de baser cette revue sur des études à haut niveau de preuve. La majorité de celles-ci utilise une méthode de validation par consensus d'expert, pour l'élaboration des échelles. Il ne semble pas exister de méthode d'évaluation sur la qualité de ce type d'études (92). De ce fait, l'évaluation rigoureuse du risque de biais comme préconisé par la PRISMA checklist n'a pas pu être réalisée.

C. Perspectives

Cette revue permet de mettre en lumière l'existence de nombreuses échelles de iatrogénie validées en population gériatrique. Malgré ces outils disponibles, peu semblent utilisés dans la pratique courante par les médecins prescripteurs. Pourtant il a été démontré une diminution des effets indésirables, et des hospitalisations en découlant, notamment en utilisant la liste STOPP/START (9).

On peut imaginer que la multitude d'échelles sans consensus strict peut être une limite d'utilisation. Mais deux échelles sortent du lot, et semblent dépasser les frontières de leur pays d'origine. Il s'agit des critères de Beers et des critères STOPP/START.

La prise en compte des critères de Beers pour réduire les PPI n'ont à ce jour pas montré de véritable efficacité sur la survenue d'EIM (68)(93) contrairement aux critères STOPP/START (9). De nos jours, la plupart des praticiens utilisent des logiciels de prescription. Une version internet des critères STOPP/START (94) est en cours de développement et l'on pourrait imaginer une incorporation de ces critères aux logiciels de prescription, permettant d'alerter le prescripteur lors de la rédaction de son ordonnance. C'est d'ailleurs ce que suggère une étude de 2014, questionnant des généralistes sur l'utilisation de l'échelle STOPP/START(95).

5- CONCLUSION

Cette revue de littérature conduite en avril 2018 retrouve 31 échelles de iatrogénie médicamenteuse validées en population gériatrique. Ces outils permettent une évaluation des prescriptions, visant à limiter les PPI, de manière à diminuer les EIM qu'ils entraînent.

La méthodologie d'élaboration des différents outils est similaire, via une revue de littérature et un consensus d'experts par la méthode Delphi.

Bien que le contenu de ces listes soit étendu et variable d'une liste à l'autre, certaines molécules et classes thérapeutiques sont fréquemment citées comme étant à éviter. C'est le cas des benzodiazépines, AINS, anticholinergiques, de la Coumadine, etc. De même on retrouve des interactions médicament/pathologie et des interactions entre médicaments communes aux différentes échelles.

La notion de charge anticholinergique est peu prise en compte dans ces listes, intervenant seulement dans 5 études, malgré le fait que la classe thérapeutique des anticholinergiques soit toujours considérée comme une PPI. Il serait intéressant d'incorporer une échelle d'évaluation de la CACh au sein d'un de ces outils de PPI : 9 échelles d'évaluation de la CACh en population gériatrique existent.

Ces échelles ne sont quasiment pas utilisées en pratique courante, malgré les recommandations de la HAS de « mieux prescrire », de par leur manque de diffusion et le caractère chronophage de leur utilisation. Plusieurs solutions pourraient être développées, comme une consultation dédiée à la réévaluation des ordonnances du patient ou l'incorporation des outils aux logiciels de prescription.

L'utilisation de ces outils permettrait d'identifier au mieux les PPI, et donc de diminuer la iatrogénie médicamenteuse, et par ce biais les EIM, allant peut être jusqu'à impacter la mortalité.

REFERENCES

1. pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
2. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7–8):977–89.
3. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. [Drug related problems as a cause of hospital admission]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Feb 23;118(6):205–10.
4. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107–16.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9.
6. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001 Dec;38(6):666–71.
7. Mayer T, Meid AD, Saum K-U, Brenner H, Schöttker B, Seidling HM, et al. Comparison of Nine Instruments to Calculate Anticholinergic Load in a Large Cohort of Older Outpatients: Association with Cognitive and Functional Decline, Falls, and Use of Laxatives. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2017 May;25(5):531–40.
8. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401–7.
9. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):1013–9.
10. Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf

11. 20120424_annexe_epp.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 13]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/20120424_annexe_epp.pdf
12. Legrain S. [Prescription to elderly patients: reducing underuse and adverse drug reactions and improving adherence]. Bull Acad Natl Med. 2007 Feb;191(2):259-269-270.
13. Prévention de l'iattrogénie médicamenteuse [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-prevention/prevention-iattrogenie-medicamenteuse>
14. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 - Insee Première - 1089 [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>
15. Kölzsch M, Kopke K, Fischer T, Hofmann W, Kuhnert R, Bolbrinker J, et al. Prescribing of inappropriate medication in nursing home residents in Germany according to a French consensus list: a cross-sectional cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Jan;20(1):12–9.
16. gpn-295965-
quelle_utilisation_les_medecins_generalistes_font_ils_des_tests_et_echelles_a_visee_geriatrique_--W0Urv38AAQEABvTQrIAAAAI-a.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: [http://www.jle.com/download/gpn-295965-
quelle_utilisation_les_medecins_generalistes_font_ils_des_tests_et_echelles_a_visee_geriatrique_--W0Urv38AAQEABvTQrIAAAAI-a.pdf](http://www.jle.com/download/gpn-295965-
quelle_utilisation_les_medecins_generalistes_font_ils_des_tests_et_echelles_a_visee_geriatrique_--W0Urv38AAQEABvTQrIAAAAI-a.pdf)
17. er440.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er440.pdf>
18. CONSOMMATIONS-ET-PRESCRIPTIONS-PHARMACEUTIQUES-CHEZ-LES-PERSONNES-AGEES.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 13]. Available from: <http://surmedicalisation.fr/blog/WordPress3/wp-content/uploads/2014/06/CONSOMMATIONS-ET-PRESCRIPTIONS-PHARMACEUTIQUES-CHEZ-LES-PERSONNES-AGEES.pdf>
19. fpcs_prescription_web.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf
20. 984001548.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from:

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/984001548.pdf>

21. 204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 4].

Available from: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>

22. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2012 Dec;62(605):e821-826.

23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200–5.

24. Cooper JW. Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J*. 1999 May;92(5):485–90.

25. Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf

26. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;68(12):1667–76.

27. Sourdet S, Lafont C, Rolland Y, Nourhashemi F, Andrieu S, Vellas B. Preventable iatrogenic Disability in Elderly Patients During Hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Aug 1;16(8):674–81.

28. Haute Autorité de Santé - Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1771468/fr/comment-ameliorer-la-qualite-et-la-securite-des-prescriptions-de-medicaments-chez-la-personne-agee

29. Haute Autorité de Santé - Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) - Programme Pilote 2006-2013 [Internet]. [cited 2018 Jul 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_675707/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-programme-pilote-2006-2013

30. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Oct;62(10):1916–22.

31. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25;15:31.
32. Araklitis G, Thiagamoorthy G, Hunter J, Rantell A, Robinson D, Cardozo L. Anticholinergic prescription: are healthcare professionals the real burden? *Int Urogynecology J*. 2017 Aug;28(8):1249–56.
33. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 02;350:g7647.
34. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825–32.
35. Chang C-B, Yang S-Y, Lai H-Y, Wu R-S, Liu H-C, Hsu H-Y, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Dec;21(12):1269–79.
36. Kim S-O, Jang S, Kim C-M, Kim Y-R, Sohn HS. Consensus Validated List of Potentially Inappropriate Medication for the Elderly and Their Prevalence in South Korea. *Int J Gerontol*. 2015 Sep 1;9(3):136–41.
37. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Validation of prescribing appropriateness criteria for older Australians using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMJ Open*. 2012;2(5).
38. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725–31.
39. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):153–9.
40. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1133–43.
41. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 10;154(19):2195–200.
42. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially

- inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2823–9.
43. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8;163(22):2716–24.
 44. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire J-P. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr*. 2004 Oct 15;4:9.
 45. Pugh MJV, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2006 Sep;12(7):537–45.
 46. Kim DS, Heo SI, Lee SH. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the Korean elderly using the delphi method. *Healthc Inform Res*. 2010 Dec;16(4):231–52.
 47. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S, GAP Investigators. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):219–29.
 48. Bachyrycz A, Dodd MA, Priloutskaya G. Development and dissemination of a statewide system to minimize use of Potentially Inappropriate Medications (PIMs). *Med Care*. 2012 Nov;50(11):993–6.
 49. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov;63(11):2227–46.
 50. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):616–31.
 51. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1531–6.
 52. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 2017 Jul 1;46(4):600–7.
 53. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015

Mar;44(2):213–8.

54. Khodyakov D, Ochoa A, Olivieri-Mui BL, Bouwmeester C, Zarowitz BJ, Patel M, et al. Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tools to Alert Doctors to Right Treatment Medication Criteria Modified for U.S. Nursing Home Setting. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Mar;65(3):586–91.

55. guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf

56. RM5888.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2005/RM5888.pdf

57. MR1269.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf

58. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jul;71(7):861–75.

59. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Van Damme C, Pattyn E, et al. Potentially inappropriate prescribing in nursing home residents detected with the community pharmacist specific GheOP(3)S-tool. *Int J Clin Pharm*. 2016 Oct;38(5):1063–8.

60. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1997 Feb 1;156(3):385–91.

61. a71e41e3-6557-447b-9538-67ab4fbd4b5.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: <http://www.omedibretagne.fr/lrportal/documents/138946/151314/laroche-prescriptions-medict-inappropriées-pa-laroche-rev-med-interne-2009.pdf/a71e41e3-6557-447b-9538-67ab4fbd4b5>

62. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72–83.

63. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008 Aug;47(1):35–51.

64. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly:

the PRISCUS list. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2010 Aug;107(31–32):543–51.

65. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Mar;124(5–6):160–9.

66. Clyne B, Bradley MC, Hughes CM, Clear D, McDonnell R, Williams D, et al. Addressing potentially inappropriate prescribing in older patients: development and pilot study of an intervention in primary care (the OPTI-SCRIPT study). *BMC Health Serv Res.* 2013 Aug 14;13:307.

67. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M, FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014 Feb;31(2):131–40.

68. Kanaan AO, Donovan JL, Duchin NP, Field TS, Tjia J, Cutrona SL, et al. Adverse drug events after hospital discharge in older adults: types, severity, and involvement of Beers Criteria Medications. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Nov;61(11):1894–9.

69. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M. The Norwegian General Practice – Nursing Home criteria (NORGEP-NH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2015 Apr 3;33(2):134–41.

70. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 10;168(5):508–13.

71. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006 Dec;46(12):1481–6.

72. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008 Jun 1;4(3):311–20.

73. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001 Apr 23;161(8):1099–105.

74. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006 Feb 25;332(7539):455–9.

75. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, 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*. 2010 Feb;81(2):160–5.

76. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):781–7.

77. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173–8.

78. Lampela P, Tolppanen A-M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, Taipale H. Anticholinergic Exposure and Risk of Pneumonia in Persons with Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;56(1):119–28.

79. Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, Holmes HM, Johnson ML, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Pneumonia in Elderly Adults: A Nested Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Feb;64(2):394–400.

80. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2013 Dec;4(6):235–45.

81. Kolanowski A, Mogle J, Fick DM, Campbell N, Hill N, Mulhall P, et al. Anticholinergic Exposure During Rehabilitation: Cognitive and Physical Function Outcomes in Patients with Delirium Superimposed on Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;23(12):1250–8.

82. 2012GRE15061_charvet-cabaret_maud_1_D_.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 27].

Available from:

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/731294/filename/2012GRE15061_charvet-cabaret_maud_1_D_.pdf

83. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Feb;68:55–61.

84. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Mar 27;

85. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A, et al. Benzodiazepine

Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3–4):181–91.

86. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Anderson GM, Bell CM, Gershon AS, et al. Benzodiazepine use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2013 Mar;30(3):183–92.
87. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jan;47(1):40–50.
88. qr_psychotropes2008_bilan_has_dgs_131008.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/qr_psychotropes2008_bilan_has_dgs_131008.pdf
89. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):890–8.
90. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Dec;9(6):364–77.
91. Magin P, Goode S, Pond D. GPs, medications and older people: A qualitative study of general practitioners' approaches to potentially inappropriate medications in older people. *Australas J Ageing*. 2015 Jun;34(2):134–9.
92. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1485–96.
93. Ozalas SM, Huang V, Brunetti L, Reilly T. Comparison of Two Versions of the Beers Criteria and Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2017 Dec 1;32(12):752–63.
94. Nauta KJ, Groenhof F, Schuling J, Hugtenburg JG, van Hout HPJ, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Oct;26(10):1242–7.
95. Dalleur O, Feron J-M, Spinewine A. Views of general practitioners on the use of STOPP&START in primary care: a qualitative study. *Acta Clin Belg*. 2014 Aug;69(4):251–61.
96. traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf

ANNEXE 1 : Critère de Beers 1991

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use*	
Drug Name or Class	Statement
<i>Sedative-hypnotics</i>	
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam	All use should be avoided; use short-acting benzodiazepines if needed
Meprobamate	All use should be avoided, except in those already addicted
Oxazepam	Any single dose >30 mg should be avoided
Short-acting benzodiazepines: oxazepam, triazolam, alprazolam	Nightly use for >4 wk should be avoided
Short-duration barbiturates: pentobarbital, secobarbital	All use should be avoided, except in those already addicted; safer sedative-hypnotics are available
Triazolam	Any single dose >0.25 mg should be avoided
<i>Antidepressants</i>	
Amitriptyline	All use should be avoided; use less anticholinergic antidepressant if needed
Combination antidepressants-antipsychotics, eg, amitriptyline-perphenazine (Triavil)	All use should be avoided; if needed, prescribe individual components at proper geriatric doses; avoid amitriptyline
<i>Antipsychotics</i>	
Haloperidol	Doses >3 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
Thioridazine	Doses >30 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
<i>Antihypertensives</i>	
Hydrochlorothiazide	Doses >50 mg/d should be avoided
Methyldopa	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
Propranolol	All use should be avoided, except if used to control violent behaviors; other β -blockers offer less CNS penetration or more β selectivity
Reserpine	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
<i>NSAIDs</i>	
Indomethacin	All use should be avoided; other NSAIDs cause less CNS toxic reaction
Phenylbutazone	All use should be avoided; other NSAIDs are less toxic

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use* (cont)	
Drug Name or Class	Statement
<i>Oral hypoglycemics</i>	
Chlorpropamide	All use should be avoided; other oral hypoglycemics have shorter half-lives and do not cause SIADH
<i>Analgesics</i>	
Propoxyphene	All use should be avoided; other analgesics are safer and more effective
Pentazocine	All use should be avoided; other narcotics are more effective and safer
<i>Dementia treatments</i>	
Cyclandelate	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
Isoxsuprine	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
<i>Platelet Inhibitors</i>	
Dipyridamole	All use should be avoided; effectiveness at low doses is in doubt; toxic reaction is high at higher doses; aspirin is safer alternative
<i>Histamine₂ blockers</i>	
Cimetidine	Doses >900 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
Ranitidine	Doses >300 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
<i>Antibiotics</i>	
Oral antibiotics	Therapy >4 wk should be avoided except when treating osteomyelitis, prostatitis, tuberculosis, or endocarditis
<i>Decongestants</i>	
Oxymetazoline, phenylephrine, pseudoephedrine	Daily use for >2 wk should be avoided
<i>Iron</i>	Doses >325 mg/d should be avoided; they do not substantially increase iron absorption and increase side effects
<i>Muscle relaxants-antispasmodics</i>	
Cyclobenzaprine, orphenidrate, methocarbamol, carisoprodol	All use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>GI antispasmodics</i>	All long-term use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>Antiemetics</i>	
Trimethobenzamide	All use should be avoided

*CNS indicates central nervous system; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; and GI, gastrointestinal.

ANNEXE 2 (1/2): Critère de Beers 1997

Table 1. Final Criteria: Independent of Diagnoses*		
Summary of Prescribing Concern	Applicable Medications†	High Severity
Propoxyphene should generally be avoided in the elderly. It offers few analgesic advantages over acetaminophen, yet has the side effects of other narcotic drugs.	Propoxyphene and combination products	No
Of all available nonsteroidal, anti-inflammatory drugs, indomethacin produces the most central nervous system side effects and should, therefore, be avoided in the elderly.	Indomethacin (Indocin, Indocin SR)	No
Phenylbutazone may produce serious hematological side effects and should not be used in elderly patients.	Phenylbutazone (Butazolidin)	No
Pentazocine is a narcotic analgesic that causes more central nervous system side effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs. Additionally, it is a mixed agonist and antagonist. For both reasons, its use should generally be avoided in the elderly.	Pentazocine (Talwin)	Yes
Trimethobenzamide is one of the least effective antiemetic drugs, yet it can cause extrapyramidal side effects. When possible, it should be avoided in the elderly.	Trimethobenzamide (Tigan)	No
Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by the elderly, leading to anticholinergic side effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by the elderly is questionable. Whenever possible, they should not be used by the elderly.	Methocarbamol (Robaxin), carisoprodol (Soma), oxybutynin (Diltropan), chlorzoxazone (Paraflex), metaxalone (Skelaxin), and cyclobenzaprine (Flexeril)	No
Benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in the elderly (often days), producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fractures. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable. Because of its strong anticholinergic and sedating properties, amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for the elderly.	Flurazepam (Dalmane)	Yes
	Amitriptyline (Elavil), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), and perphenazine-amitriptyline (Triavil)	Yes
Because of its strong anticholinergic and sedating properties, doxepin is rarely the antidepressant of choice for the elderly.	Doxepin (Sinequan)	Yes
Meprobramate is a highly addictive and sedating anxiolytic. Avoid in elderly patients. Those using meprobramate for prolonged periods may be addicted and may need to be withdrawn slowly.	Meprobramate (Miltown, Equanil)	Yes if recently started‡
Because of increased sensitivity to benzodiazepines in the elderly, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the following suggested maximums	Lorazepam (Ativan), 3 mg; oxazepam (Serax), 60 mg; alprazolam (Xanax), 2 mg; temazepam (Restoril), 15 mg; zolpidem (Ambien), 5 mg; triazolam (Halcion), 0.25 mg	No
Chlordiazepoxide and diazepam have a long half-life in the elderly (often several days), producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.	Chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), cildinium-chlordiazepoxide (Librax), and diazepam (Valium)	Yes
Disopyramide, of all antiarrhythmic drugs, is the most potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in the elderly. It is also strongly anticholinergic. When appropriate, other antiarrhythmic drugs should be used.	Disopyramide (Norpace, Norpace CR)	Yes
Because of decreased renal clearance of digoxin, doses in the elderly should rarely exceed 0.125 mg daily, except when treating atrial arrhythmias.	Digoxin (Lanoxin)	Yes if recently started‡
Dipyridamole frequently causes orthostatic hypotension in the elderly. It has been proven beneficial only in patients with artificial heart valves. Whenever possible, its use in the elderly should be avoided.	Dipyridamole (Persantine)	No
Methyldopa may cause bradycardia and exacerbate depression in the elderly. Alternate treatments for hypertension are generally preferred.	Methyldopa (Aldomet); methyldopa/hydrochlorothiazide (Aldoril)	Yes if recently started‡
Reserpine imposes unnecessary risk in the elderly, inducing depression, impotence, sedation, and orthostatic hypotension. Safer alternatives exist.	Reserpine (Serpasil); reserpine hydrochlorothiazide (Hydropres)	No
Chlorpropamide has a prolonged half-life in the elderly and can cause prolonged and serious hypoglycemia. Additionally, it is the only oral hypoglycemic agent that causes SIADH. Avoid in the elderly.	Chlorpropamide (Diabinese)	Yes
Gastrointestinal antispasmodic drugs are highly anticholinergic and generally produce substantial toxic effects in the elderly. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by the elderly is questionable. All these drugs are best avoided in the elderly, especially for long-term use.	Dicyclomine (Bentyl); hyoscyamine (Levsin, Levsinex); propantheline (Pro-Banthine); belladonna alkaloids (Donnatal and others); and cildinium-chlordiazepoxide (Librax)	Yes
All nonprescription and many prescription antihistamines have potent anticholinergic properties. Many cough and cold preparations are available without antihistamines, and these are safer substitutes in the elderly.	Examples include single and combination preparations containing chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), diphenhydramine (Benadryl), hydroxyzine (Vistaril, Atarax), cyproheptadine (Fariactin), promethazine (Phenergan), tripeleminamine, and dexchlorpheniramine (Polaramine)	No

(Continued)

Table 1. Final Criteria: Independent of Diagnoses* (cont)		
Summary of Prescribing Concern	Applicable Medications†	High Severity
Diphenhydramine is potentially anticholinergic and usually should not be used as a hypnotic in the elderly. When used to treat or prevent allergic reactions, it should be used in the smallest possible dose and with great caution.	Diphenhydramine (Benadryl)	No
Hydergine (ergot mesyloids) and the cerebral vasodilators have not been shown to be effective, in the doses studied, for the treatment of dementia or any other condition.	Ergot mesyloids (Hydergine), cyclospasmol	No
Iron supplements rarely need to be given in doses exceeding 325 mg of ferrous sulfate daily. When doses are higher, total absorption is not substantially increased, but constipation is more likely to occur.	Iron supplements, >325 mg	No
Barbiturates cause more side effects than most other sedative or hypnotic drugs in the elderly and are highly addictive. They should not be started as new therapy in the elderly except when used to control seizures.	All barbiturates except phenobarbital	Yes if recently started‡
Meperidine is not an effective oral analgesic and has many disadvantages to other narcotic drugs. Avoid in the elderly.	Meperidine	Yes
Ticlopidine has been shown to be no better than aspirin in preventing clotting and is considerably more toxic. Avoid in the elderly.	Ticlopidine	Yes

* It is important to note that most package circulars produced by drug manufacturers do not include language identical to the statements presented herein. Although the adverse effects that these drugs can produce are generally listed in the package circulars, these as well as warnings and contraindications must be approved by regulatory agencies and in general are not based on consensus or surveys. SIADH indicates syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

† Dose limits are total daily dose.

‡ Panelists believed that the severity of adverse reaction would be substantially greater when these drugs were recently started. In general, the greatest risk would be within about a 1-month period.

ANNEXE 2 (2/2) : Critère de Beers 1997

Table 2. Final Criteria Considering Diagnoses*			
Disease and Condition	Drug†	Alert	High Severity
Heart failure	Disopyramide	Negative inotrope. May worsen heart failure.	Yes
	Drugs with high sodium content (such as sodium alginate, bicarbonate, biphosphate, citrate, phosphate, salicylate, and sulfate)	Large sodium load, leading to fluid retention. May worsen heart failure.	No
Diabetes	β-Blockers (limited to people with diabetes taking oral hypoglycemics or insulin)	May block hypoglycemic symptoms in people with diabetes receiving treatment.	No
	Corticosteroids (limited to recently started use)	May worsen diabetic control.	No
Hypertension	Diet pills; amphetamines	May elevate blood pressure.	Yes
Chronic obstructive pulmonary disease	β-Blockers	May worsen respiratory function in persons with chronic obstructive pulmonary disease.	Yes
	Sedative/hypnotics	May slow respirations and increase carbon dioxide retention in persons with severe chronic obstructive pulmonary disease.	Yes
Asthma	β-Blockers	May worsen respiratory function in persons with chronic obstructive pulmonary disease.	Yes
Ulcers	NSAIDs	May exacerbate ulcer disease, gastritis, and GERD.	Yes
	Aspirin (>325 mg)	May exacerbate ulcer disease, gastritis, and GERD.	No
	Potassium supplements (all)	May cause gastric irritation with symptoms similar to ulcer disease.	No
Seizures or epilepsy	Clozapine, thiorazine, thioridazine, and chlorprothixene	Lower seizure threshold.	No
	Metoclopramide	May worsen peripheral arterial blood flow and precipitate claudication.	Yes
Peripheral vascular disease	β-Blockers	May worsen peripheral arterial blood flow and precipitate claudication.	Yes
Blood-clotting disorders, limited to those receiving anticoagulant therapy	Aspirin	May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes
	NSAIDs	May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes
BPH	Dipyridamole and ticlopidine	May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes
	Anticholinergic antihistamines	Anticholinergic drugs may impair micturition and cause obstruction in persons with BPH.	Yes
	Gastrointestinal antispasmodic drugs	Anticholinergic drugs may impair micturition and cause obstruction in persons with BPH.	Yes
	Muscle relaxants	Anticholinergic drugs may impair micturition and cause obstruction in persons with BPH.	No
	Narcotic drugs (including propoxyphene)	Narcotic drugs may impair micturition and cause obstruction in persons with BPH.	No
	Flavoxate, oxybutynin	Bladder relaxants may cause obstruction in persons with BPH.	No
	Bethanechol	Anticholinergic bladder relaxants may cause obstruction in persons with BPH.	No
Incontinence	Anticholinergic antidepressant drugs	Anticholinergic drugs may impair micturition and cause obstruction in persons with BPH.	Yes
	α-Blockers	α-Blockers relax the external bladder sphincter and may cause incontinence.	No
Constipation	Anticholinergic drugs	Will worsen constipation.	No
	Narcotic drugs	Will worsen constipation.	No
	Tricyclic antidepressant drugs	May worsen constipation.	Yes
Syncope or falls	β-Blockers	Negative chronotrope and inotrope. May precipitate syncope in susceptible persons.	No
	Long-acting benzodiazepine drugs	May contribute to falls.	Yes
Arrhythmias	Tricyclic antidepressant drugs	May induce arrhythmias.	Yes if started recently‡
Insomnia	Decongestants	May cause or worsen insomnia.	No
	Theophylline	May cause or worsen insomnia.	No
	Desipramine, SSRIs, methyphenidate, and MAOIs	May cause or worsen insomnia.	No
	β-Agonists	May cause or worsen insomnia.	No

* It is important to note that most package circulars produced by drug manufacturers do not include language identical to the statements presented herein. Although the adverse effects that these drugs can produce are generally listed in the package circulars, these as well as warnings and contraindications must be approved by regulatory agencies and in general are not based on consensus or surveys. NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GERD, gastroesophageal reflux disease; BPH, benign prostatic hyperplasia; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; and MAOIs, monoamine oxidase inhibitors.

†Dose limits are total daily dose.

‡Panelists believed that the severity of adverse reaction would be substantially greater when these drugs were recently started. In general, the greatest risk would be within about a 1-month period.

ANNEXE 3 (1/3) : Critère de Beers 2002

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

(continued)

ANNEXE 3 (2/3) : Critère de Beers 2002

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

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

ANNEXE 3 (3/3) : Critère de Beers 2002

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

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

ANNEXE 4 (1/2): Critère Français

Table 1 Final list of potentially inappropriate medications (IMs) for the French population 75 years of age and older

Criteria	Reasons	Alternative drugs
Unfavourable benefit/risk ratio		
Analgesics		
1 Indomethacin	Severe CNS adverse effects. Second-choice drug	NSAIDs except phenylbutazone
2 Phenylbutazone	Severe haematological adverse effects. To be avoided	NSAIDs except indomethacin
3 Concomitant use 2 or more NSAIDs	No enhancement of efficacy, albeit increase of adverse effect risk	Use only one NSAID
Drugs with anticholinergic properties		
4 Anticholinergic antidepressants: clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulepin, doxepin, trimipramine, imipramine	Muscarinic-blocking agents with cardiotoxicity when overdosed. Tricyclics at times more active than SSRIs, but their benefit/risk ratio is less favourable in the elderly. Second-choice drugs	SSRIs, SNRIs
5 Antipsychotic drugs: chlorpromazine, fluphenazine, propiclazazine, levomepromazine, pipotiazine, cyamemazine, perphenazine	Muscarinic-blocking drugs. Second choice drugs	Atypical antipsychotics with less anticholinergic activity (clozapine, risperidone, olanzapine, amisulpride, quetiapine), meprobamate
6 Anticholinergic hypnotic drugs: doxylamine, aceprometazine, alimemazine	Muscarinic-blocking drugs. Cognition impairment	Dose of short- or intermediate half-life hypnotic benzodiazepine \leq half the dose given to young subjects
7 Anticholinergic antihistamines: promethazine, mequitazine, alimemazine, carbinoxamine, hydroxyzine, brompheniramine, dexchlorpheniramine, dexchlorpheniramine-betamethasone, cyproheptadine	Muscarinic-blocking drugs. Sedation, drowsiness	Cetirizine, deslorastadine, loratadine...
8 Anticholinergic muscle relaxants and antispasmodic drugs: oxybutynin, tolterodine, solifenacin	Muscarinic-blocking drugs. To be avoided when possible	Tropium or other drugs with less anticholinergic activity
9 Concomitant use of drugs with anticholinergic properties	Enhanced adverse effects	No association
Sedative or hypnotic drugs		
10 Long-acting benzodiazepines (half-life \geq 20 h : bromazepam, diazepam, chlordiazepoxide, prazepam, clobazam, nordazepam, loflazepam, nitrazepam, flunitrazepam, clorazepate, clorazepate-acepromazine, aceprometazine, estazolam	Protracted activity, increased likelihood of adverse effects occurrence (drowsiness, fall...)	Dose of short- or intermediate-life benzodiazepine \leq half the dose given in young subjects
Antihypertensives		
11 Centrally acting antihypertensives: methyldopa, clonidine, moxonidine, rilmenidine, guanfacine	The aged are more sensitive to sedation, hypotension, bradycardia, syncope	Other antihypertensive drugs, except short-acting calcium-channel blockers and reserpine
12 Short-acting calcium-channel blockers: nifedipine, nicardipine	Postural hypotension, myocardial infarction or stroke	Other antihypertensive drugs, except centrally acting antihypertensives and reserpine
13 Reserpine	Drowsiness, depression, GI disturbance	Other antihypertensive drugs, except short-acting calcium-channel blockers and centrally acting antihypertensives
Antiarrhythmics		
14 Digoxin > 0.125 mg/day or digoxin serum concentration > 1.2 ng.ml ⁻¹	Increased sensitivity of the elderly. The dose should remain ≤ 0.125 mg/day or preferably should be adapted to maintain serum concentration < 1.2 ng.ml ⁻¹	Digoxin ≤ 0.125 mg/day or serum concentration between 0.5 and 1.2 ng.ml ⁻¹
Other drugs		
15 Disopyramide	Heart failure, anticholinergic effect	Amiodarone, other antiarrhythmics
Antiplatelet drugs		
16 Ticlopidine	Blood and liver adverse effects	Clopidogrel, aspirin
Gastrointestinal drugs		
17 Cimetidine	Confusion. More interactions than with other H2-blocking drugs	Proton-pump inhibitors and other H2 antagonists: ranitidine, famotidine, nizatidine, Osmotic laxatives
18 Stimulant laxatives: bisacodyl, docusate, castor oil, sodium picosulfate, cascara, sennosides, aloe...	Worsening of irritable bowel syndrome	
Hypoglycaemic		
19 Long-acting sulfonylureas: carbutamide, glipizide	Protracted hypoglycaemia	Short- or intermediate-acting sulfonylureas, insulin, metformin, alpha-glucosidase inhibitors
Other muscle relaxants		
20 Methocarbamol, baclofen, tetrazepam	Drowsiness, amnesia, fall	Thiocolchicoside, mephenesin
With clinical conditions		
21 Prostate adenoma, chronic urinary retention: drugs with anticholinergic properties (criteria 4-9, 15, 29, 30, 34)	Urinary retention risk increased	
22 Closed-angle glaucoma : drugs with anticholinergic properties (criteria 4-9, 15, 29, 30, 34)	Acute-angle glaucoma risk increased	
23 Urinary incontinence: urapidil, prazosin	Aggravation of urinary incontinence, postural hypotension	
24 Dementia: drugs with anticholinergic properties (criteria 4-9, 15, 29, 30, 34), trihexyphenidyl, tropatepine, biperiden, neuroleptics except olanzapine and risperidone, benzodiazepines	Aggravation of cognitive impairment	
25 Chronic constipation: drugs with anticholinergic properties (criteria 4-9, 15, 29, 30, 34), centrally acting antihypertensives (criteria 11)	Bowel-occlusion risk, postural hypotension	
Questionable efficacy		
26 Cerebral vasodilators: dihydroergocristine, dihydroergocryptine, dihydroergotoxine, ginkgo-biloba, moxisylyte, nafidrofuryl, nicergoline, pentoxifylline, pircetam, pirobedil, raubasine-dihydroergocristine, troxerutin-vincamine, vinburnine, vincamine, vincamine-rutoside	No really proven efficacy while postural hypotension and fall risks are increased with most vasodilators	Therapeutic abstention
Unfavourable benefit/risk ratio and questionable efficacy		
Sedative or hypnotic drugs		
27 Dose of short- or intermediate- half-life benzodiazepines $>$ half the dose given in young subjects: lorazepam > 3 mg/j, oxazepam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0.25 mg/j, temazepam > 15 mg/j, clonazepam > 5 mg/j, loprazolam > 0.5 mg/j, lormetazepam > 0.5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3.75 mg/j	No proven improvement of efficacy when the daily dose is above half that prescribed to young adults and increase of adverse effects	Dose of short- or intermediate- half-life benzodiazepine \leq half the dose given in young subjects
Gastrointestinal drugs		
28 Meprobamate for gastro-intestinal dysfunction	Drowsiness, confusion	
29 Gastrointestinal antispasmodic drugs with anticholinergic properties: association with belladonna, eldinium bromure-chlordiazepoxide, dihexyverine, diphenoxylate-atropine, scopolamine, timentonium	No proven efficacy. Muscarinic-blocking agents	Mebeverine, phloroglucinol

728

Eur J Clin Pharmacol (2007) 63:725-731

Eur J Clin Pharmacol (2007) 63:725-731

729

ANNEXE 4 (2/2): Critère Français

Table 1 (continued)

Criteria	Reasons	Alternative drugs
Other drugs with anticholinergic properties		
30 Antiemetics, cough suppressants, nasal decongestants, or antidrowsiness drugs with anticholinergic properties: alizapride, buclizine, dimenhydrinate, diphenhydramine, meclizine, metopimazine, oxememazine, pheniramine, pimehixene, promethazine, association triprolidine, chlorphenamine...	No proven efficacy. Muscarinic-blocking agents. Confusion, sedation	Nausea: domperidone Cough: clobutinol, olexadine Drowsiness: acetyl-leacine, beta-histine, Rhinitis: saline
Antiplatelet drugs		
31 Dipyridamole	Less efficient than aspirin. Vasodilation and postural hypotension	Antiplatelet drugs except ticlopidine
Antimicrobial		
32 Nitrofurantoin	Can induce renal insufficiency, pneumopathy, peripheral neuropathy, allergic reaction. Bacterial resistance in case of protracted use	Antibiotics with renal elimination according to the antibiogram
Drug-drug associations		
33 Concomitant use of two or more psychotropic drugs from the same therapeutic class	No improved efficacy but increase of adverse effects	No association
34 Concomitant use of anticholinesterase drugs and drugs with anticholinergic properties	Illogical association of two antagonistic mechanisms	No association

ANNEXE 5 (1/2) : Critère STOPP/START 2008

Table 3
Screening tool of older People's potentially inappropriate prescriptions (STOPP) [5].

<p>The following prescriptions are potentially inappropriate in persons aged ≥ 65 years of age</p> <p>Cardiovascular system</p> <p>Digoxin at a long-term dose $> 125 \mu\text{g/day}$ with impaired renal function^a (<i>increased risk of toxicity</i>)</p> <p>Loop diuretic for dependent ankle oedema only i.e. no clinical signs of heart failure (<i>no evidence of efficacy, compression hosiery usually more appropriate</i>)</p> <p>Loop diuretic as first-line monotherapy for hypertension (<i>safer, more effective alternatives available</i>)</p> <p>Thiazide diuretic with a history of gout (<i>may exacerbate gout</i>)</p> <p>Non-cardioselective betablocker with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (<i>risk of bronchospasm</i>)</p> <p>Betablocker in combination with verapamil (<i>risk of symptomatic heart block</i>)</p> <p>Use of diltiazem or verapamil with NYHA Class III or IV heart failure (<i>may worsen heart failure</i>)</p> <p>Calcium channel blockers with chronic constipation (<i>may exacerbate constipation</i>)</p> <p>Use of aspirin and warfarin in combination without histamine H2 receptor antagonist (except cimetidine because of interaction with warfarin) or proton pump inhibitor (<i>high risk of gastro-intestinal bleeding</i>)</p> <p>Dipyridamole as monotherapy for cardiovascular secondary prevention (<i>no evidence for efficacy</i>)</p> <p>Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without histamine H2 receptor antagonist or Proton Pump Inhibitor (<i>risk of bleeding</i>)</p> <p>Aspirin at dose $> 150 \text{mg/day}$ (<i>increased bleeding risk, no evidence for increased efficacy</i>)</p> <p>Aspirin with no history of coronary, cerebral or peripheral arterial symptoms or occlusive arterial event (<i>not indicated</i>)</p> <p>Aspirin to treat dizziness not clearly attributable to cerebrovascular disease (<i>not indicated</i>)</p> <p>Warfarin for first, uncomplicated deep venous thrombosis for longer than 6 months duration (<i>no proven added benefit</i>)</p> <p>Warfarin for first uncomplicated pulmonary embolus for longer than 12 months duration (<i>no proven benefit</i>)</p> <p>Aspirin, clopidogrel, dipyridamole or warfarin with concurrent bleeding disorder (<i>high risk of bleeding</i>)</p> <p>Central nervous system and psychotropic drugs</p> <p>Tricyclic antidepressants (TCA's) with dementia (<i>risk of worsening cognitive impairment</i>)</p> <p>TCA's with glaucoma (<i>likely to exacerbate glaucoma</i>)</p> <p>TCA's with cardiac conductive abnormalities (<i>pro-arrhythmic effects</i>)</p> <p>TCA's with constipation (<i>likely to worsen constipation</i>)</p> <p>TCA's with an opiate or calcium channel blocker (<i>risk of severe constipation</i>)</p> <p>TCA's with prostatism or prior history of urinary retention (<i>risk of urinary retention</i>)</p> <p>Long-term (i.e. > 1 month), long-acting benzodiazepines e.g. chlordiazepoxide, flurazepam, nitrazepam, chlorazepate and benzodiazepines with long-acting metabolites e.g. diazepam (<i>risk of prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls</i>)</p> <p>Long-term (i.e. > 1 month) neuroleptics as long-term hypnotics (<i>risk of confusion, hypotension, extrapyramidal side effects, falls</i>)</p> <p>Long-term neuroleptics (> 1 month) in those with parkinsonism (<i>likely to worsen extrapyramidal symptoms</i>)</p> <p>Phenothiazines in patients with epilepsy (<i>may lower seizure threshold</i>)</p> <p>Anticholinergics to treat extrapyramidal side-effects of neuroleptic medications (<i>risk of anticholinergic toxicity</i>)</p> <p>Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI's) with a history of clinically significant hyponatraemia (<i>non-iatrogenic hyponatraemia $< 130 \text{mmol/l}$ within the previous 2 months</i>)</p> <p>Prolonged use (> 1 week) of first generation antihistamines i.e. diphenhydramine, chlorpheniramine, cyclizine, promethazine (<i>risk of sedation and anticholinergic side effects</i>)</p> <p>Gastro-intestinal system</p> <p>Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate for treatment of diarrhoea of unknown cause (<i>risk of delayed diagnosis, may exacerbate constipation with overflow diarrhoea, may precipitate toxic megacolon in inflammatory bowel disease, may delay recovery in unrecognised gastroenteritis</i>)</p> <p>Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate for treatment of severe infective gastroenteritis i.e. bloody diarrhoea, high fever or severe systemic toxicity (<i>risk of exacerbation or protraction of infection</i>)</p> <p>Prochlorperazine (Stemetil) or metoclopramide with Parkinsonism (<i>risk of exacerbating Parkinsonism</i>)</p> <p>PPI for peptic ulcer disease at full therapeutic dosage for > 8 weeks (<i>earlier discontinuation or dose reduction for maintenance/prophylactic treatment of peptic ulcer disease, oesophagitis or GORD indicated</i>)</p> <p>Anticholinergic antispasmodic drugs with chronic constipation (<i>risk of exacerbation of constipation</i>)</p> <p>Respiratory system</p> <p>Theophylline as monotherapy for COPD (<i>safer, more effective alternative; risk of adverse effects due to narrow therapeutic index</i>)</p> <p>Systemic corticosteroids instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy in moderate-severe COPD (<i>unnecessary exposure to long-term side-effects of systemic steroids</i>)</p> <p>Nebulised ipratropium with glaucoma (<i>may exacerbate glaucoma</i>)</p> <p>Musculoskeletal system</p> <p>Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with history of peptic ulcer disease or gastro-intestinal bleeding, unless with concurrent histamine H2 receptor antagonist, PPI or misoprostol (<i>risk of peptic ulcer relapse</i>)</p> <p>NSAID with moderate-severe hypertension (moderate: $160/100 \text{mmHg}$ - $179/109 \text{mmHg}$; severe: $\geq 180/110 \text{mmHg}$) (<i>risk of exacerbation of hypertension</i>)</p> <p>NSAID with heart failure (<i>risk of exacerbation of heart failure</i>)</p> <p>Long-term use of NSAID (> 3 months) for relief of mild joint pain in osteoarthritis (<i>simple analgesics preferable and usually as effective for pain relief</i>)</p> <p>Warfarin and NSAID together (<i>risk of gastro-intestinal bleeding</i>)</p> <p>NSAID with chronic renal failure^b (<i>risk of deterioration in renal function</i>)</p> <p>Long-term corticosteroids (> 3 months) as monotherapy for rheumatoid arthritis or osterarthritis (<i>risk of major systemic corticosteroid side-effects</i>)</p> <p>Long-term NSAID or colchicine for chronic treatment of gout where there is no contraindication to allopurinol (<i>allopurinol first choice prophylactic drug in gout</i>)</p> <p>Urogenital system</p> <p>Bladder antimuscarinic drugs with dementia (<i>risk of increased confusion, agitation</i>)</p> <p>Bladder antimuscarinic drugs with chronic glaucoma (<i>risk of acute exacerbation of glaucoma</i>)</p> <p>Bladder antimuscarinic drugs with chronic constipation (<i>risk of exacerbation of constipation</i>)</p> <p>Bladder antimuscarinic drugs with chronic prostatism (<i>risk of urinary retention</i>)</p> <p>Alphablockers in males with frequent incontinence i.e. one or more episodes of incontinence daily (<i>risk of urinary frequency and worsening of incontinence</i>)</p> <p>Alphablockers with long-term urinary catheter <i>in situ</i> i.e. more than 2 months (<i>drug not indicated</i>)</p> <p>Endocrine system</p> <p>Glibenclamide or chlorpropamide with type 2 diabetes mellitus (<i>risk of prolonged hypoglycaemia</i>)</p> <p>Betablockers in those with diabetes mellitus and frequent hypoglycaemic episodes i.e. ≥ 1 episode per month (<i>risk of masking hypoglycaemic symptoms</i>)</p> <p>Oestrogens with a history of breast cancer or venous thromboembolism (<i>increased risk of recurrence</i>)</p> <p>Oestrogens without progestogen in patients with intact uterus (<i>risk of endometrial cancer</i>)</p>
--

ANNEXE 5 (2/2) : Critère STOPP/START 2008

Table 3 (Continued)

The following prescriptions are potentially inappropriate in persons aged ≥ 65 years of age

Drugs that adversely affect those prone to falls (≥ 1 fall in past 3 months)

Benzodiazepines (*sedative, may cause reduced sensorium, impair balance*)

Neuroleptic drugs (*may cause gait dyspraxia, Parkinsonism*)

First generation antihistamines (*sedative, may impair sensorium*)

Vasodilator drugs known to cause hypotension in those with persistent postural hypotension i.e. recurrent > 20 mmHg drop in systolic blood pressure (*risk of syncope, falls*)

Long-term opiates in those with recurrent falls (*risk of drowsiness, postural hypotension, vertigo*)

Analgesic drugs

Use of long-term powerful opiates e.g. morphine or fentanyl as first line therapy for mild-moderate pain (*WHO analgesic ladder not observed*)

Regular opiates for more than 2 weeks in those with chronic constipation without concurrent use of laxatives (*risk of severe constipation*)

Long-term opiates in those with dementia unless indicated for palliative care or management of moderate/severe chronic pain syndrome (*risk of exacerbation of cognitive impairment*)

Duplicate drug classes

Any regular duplicate drug class prescription e.g. two concurrent opiates, NSAID's, SSRI's, loop diuretics, ACE inhibitors (*optimisation of monotherapy within a single drug class should be observed prior to considering a new class of drug*). This excludes duplicate prescribing of drugs that may be required on a PRN basis e.g. inhaled beta 2 agonists (long and short acting) for asthma or COPD, and opiates for management of breakthrough pain

^a Estimated GFR < 50 ml/minute.

^b Estimated GFR 20–50 ml/minute.

Table 4

Screening tool to alert doctors to right i.e. appropriate, indicated treatments (START) [5].

These medications should be considered for people ≥ 65 years of age with the following conditions, where no contra-indication to prescription exists

Cardiovascular system

Warfarin in the presence of chronic atrial fibrillation

Aspirin in the presence of chronic atrial fibrillation, where warfarin is contra-indicated, but not aspirin

Aspirin or clopidogrel with a documented history of atherosclerotic coronary, cerebral or peripheral vascular disease in patients with sinus rhythm

Antihypertensive therapy where systolic blood pressure consistently > 160 mmHg

Statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where the patient's functional status remains independent for activities of daily living and life expectancy is > 5 years

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor with chronic heart failure

ACE inhibitor following acute myocardial infarction

Betablocker with chronic stable angina

Respiratory system

Regular inhaled beta 2 agonist or anticholinergic agent for mild to moderate asthma or COPD

Regular inhaled corticosteroid for moderate-severe asthma or COPD, where predicted FEV1 $< 50\%$

Home continuous oxygen with documented chronic type 1 respiratory failure ($pO_2 < 8.0$ kPa, $pCO_2 < 6.5$ kPa) or type 2 respiratory failure ($pO_2 < 8.0$ kPa, $pCO_2 > 6.5$ kPa)

Central nervous system

L-DOPA in idiopathic Parkinson's disease with definite functional impairment and resultant disability

Antidepressant drug in the presence of moderate-severe depressive symptoms lasting at least 3 months

Gastro-intestinal system

Proton pump inhibitor with severe gastro-oesophageal acid reflux disease or peptic stricture requiring dilatation

Fibre supplement for chronic, symptomatic diverticular disease with constipation

Musculoskeletal system

Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) with active moderate-severe rheumatoid disease lasting > 12 weeks

Bisphosphonates in patients taking maintenance oral corticosteroid therapy

Calcium and vitamin D supplement in patients with known osteoporosis (radiological evidence or previous fragility fracture or acquired dorsal kyphosis)

Endocrine system

Metformin with type 2 diabetes \pm metabolic syndrome (in the absence of renal impairment^a)

ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker in diabetes with nephropathy i.e. overt urinalysis proteinuria or microralbuminuria (> 30 mg/24 hours) \pm serum biochemical renal impairment^a

Antiplatelet therapy in diabetes mellitus if one or more co-existing major cardiovascular risk factor present (hypertension, hypercholesterolaemia, smoking history)

Statin therapy in diabetes mellitus if one or more co-existing major cardiovascular risk factor present

^a Estimated GFR < 50 ml/minute.

ANNEXE 6 (1/4): Critère de BEERS 2012

Table 1. Designations of Quality and Strength of Evidence

Designation	Description
Quality of evidence	
High	Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes (≥ 2 consistent, higher-quality randomized controlled trials or multiple, consistent observational studies with no significant methodological flaws showing large effects)
Moderate	Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the number, quality, size, or consistency of included studies; generalizability to routine practice; or indirect nature of the evidence on health outcomes (≥ 1 higher-quality trial with > 100 participants; ≥ 2 higher-quality trials with some inconsistency; ≥ 2 consistent, lower-quality trials; or multiple, consistent observational studies with no significant methodological flaws showing at least moderate effects) limits the strength of the evidence
Low	Evidence is insufficient to assess effects on health outcomes because of limited number or power of studies, large and unexplained inconsistency between higher-quality studies, important flaws in study design or conduct, gaps in the chain of evidence, or lack of information on important health outcomes
Strength of recommendation	
Strong	Benefits clearly outweigh risks and burden OR risks and burden clearly outweigh benefits
Weak	Benefits finely balanced with risks and burden
Insufficient	Insufficient evidence to determine net benefits or risks

JAGS APRIL 2012-VOL. 45, NO. 4

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY UPDATED BEERS CRITERIA

419

Table 2. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics (excludes TCAs)				
First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products) Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; greater risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects and toxicity. Use of diphenhydramine in special situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Hydroxyzine and promethazine: high All others: moderate	Strong
Antiparkinson agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Belladonna alkaloids Clicinium-chloridazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions	Moderate	Strong
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short acting* (does not apply to extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more-effective alternatives available; intravenous form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Ticlopidine*	Safer effective alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl < 60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine	Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl < 60 mL/min	Moderate	Strong
Cardiovascular				
Alpha ₁ blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Alpha agonists, central Clonidine Guanabenz* Guafacine* Methyldopa* Reserpine (> 0.1 mg/d)*	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid clonidine as a first-line antihypertensive. Avoid others as listed	Low	Strong

(Continued)

ANNEXE 6 (2 /4): Critère de BEERS 2012

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antiarrhythmic drugs (Class Ia, Ic, III) Amiodarone Dofetilide Dronedarone Flecainide Ibutilide Procainamide Propafenone Quinidine Sotalol	Data suggest that rate control yields better balance of benefits and harms than rhythm control for most older adults. Amiodarone is associated with multiple toxicities, including thyroid disease, pulmonary disorders, and QT-interval prolongation	Avoid antiarrhythmic drugs as first-line treatment of atrial fibrillation	High	Strong
Disopyramide*	Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or heart failure. In general, rate control is preferred over rhythm control for atrial fibrillation	Avoid in patients with permanent atrial fibrillation or heart failure	Moderate	Strong
Digoxin > 0.125 mg/d	In heart failure, higher dosages associated with no additional benefit and may increase risk of toxicity; slow renal clearance may lead to risk of toxic effects	Avoid	Moderate	Strong
Nifedipine, immediate release*	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Spirolactone > 25 mg/d	In heart failure, the risk of hyperkalemia is higher in older adults especially if taking > 25 mg/d or taking concomitant NSAID, angiotensin converting-enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, or potassium supplement	Avoid in patients with heart failure or with a CrCl < 30 mL/min	Moderate	Strong
Central nervous system Tertiary TCAs, alone or in combination: Amitriptyline Chlordiazepoxide-amitriptyline Clomipramine Doxepin > 6 mg/d Imipramine Perphenazine-amitriptyline Trimipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/d) is comparable with that of placebo	Avoid	High	Strong
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation (see Table 8 for full list)	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid use for behavioral problems of dementia unless nonpharmacological options have failed and patient is threat to self or others	Moderate	Strong
Thioridazine Mesoridazine	Highly anticholinergic and risk of QT-interval prolongation	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

ANNEXE `6 (3/4): Critère de BEERS 2012

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Barbiturates Amobarbital* Butobarbital* Butalbital Mephobarbital* Pentobarbital* Phenobarbital Secobarbital*	High rate of physical dependence; tolerance to sleep benefits; risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines Short and intermediate acting: Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam Long acting: Clonazepam Chlordiazepoxide Chlordiazepoxide- Amitriptyline Clicium-chlordiazepoxide Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and slower metabolism of long-acting agents. In general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle accidents in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, preprocedural anesthesia, end-of-life care	Avoid benzodiazepines (any type) for treatment of insomnia, agitation, or delirium	High	Strong
Chloral hydrate*	Tolerance occurs within 10 days, and risks outweigh benefits in light of overdose with doses only 3 times the recommended dose	Avoid	Low	Strong
Meprobarbital	High rate of physical dependence; very sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	Benzodiazepine-receptor agonists that have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid chronic use (> 90 days)	Moderate	Strong
Ergot mesylates* Isosiprine*	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong
Endocrine				
Androgens Methyltestosterone* Testosterone	Potential for cardiac problems and contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for moderate to severe hypogonadism	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence that vaginal estrogens for treatment of vaginal dryness is safe and effective in women with breast cancer, especially at dosages of estradiol < 25 µg twice weekly	Avoid oral and topical patch. Topical vaginal cream: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for the management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Topical: moderate	Oral and patch: strong Topical: weak
Growth hormone	Effect on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except as hormone replacement after pituitary gland removal	High	Strong

(Continued)

ANNEXE 6 (4/4): Critère de BEERS 2012

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Insulin, sliding scale	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonylureas, long duration Chlorpropamide Glyburide	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Glyburide: greater risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
Gastrointestinal Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects including tardive dyskinesia; risk may be even greater in frail older adults	Avoid, unless for gastroparesis	Moderate	Strong
Mineral oil, oral	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Trimethoprimamide	One of the least effective antiemetic drugs; can cause extrapyramidal adverse effects	Avoid	Moderate	Strong
Pain Meperidine	Not an effective oral analgesic in dosages commonly used; may cause neurotoxicity; safer alternatives available	Avoid	High	Strong
Non-COX-selective NSAIDs, oral Aspirin > 325 mg/d Diclofenac Diflunisal Etoxicolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups, including those aged > 75 or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents. Use of proton pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months and in approximately 2–4% of patients treated for 1 year. These trends continue with longer duration of use	Avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups. (See above Non-COX selective NSAIDs.) Of all the NSAIDs, indomethacin has most adverse effects	Avoid	Indomethacin: moderate Ketorolac: high	Strong

(Continued)

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pentazocine*	Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants are poorly tolerated by older adults because of anticholinergic adverse effects, sedation, risk of fracture; effectiveness at dosages tolerated by older adults is questionable	Avoid	Moderate	Strong

The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria are to improve the selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality of care, cost, and utilization data.

* Infrequently used drugs.

CNS = central nervous system; COX = cyclooxygenase; CrCl = creatinine clearance; GI = gastrointestinal; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; TCA = tricyclic antidepressant.

Correction made after online publication February 29, 2012: Table 2 has been updated.

ANNEXE 7 (1/5): Critère de BEERS 2015

Table 2. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics				
First-generation antihistamines Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Mecizine Promethazine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Moderate	Strong
Antiparkinsonian agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Atropine (excludes ophthalmic) Belladonna alkaloids Clidinium-Chlordiazepoxide Dicyclanil Hyoscyamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic; uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Anti-thrombotics				
Dipyridazole, oral short-acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; intravenous form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Ticlopidine	Safer, effective alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression of bacteria	Low	Strong
Cardiovascular				
Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk-benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Central alpha blockers Clonidine Guansbenz Guafacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/d)	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid clonidine as first-line antihypertensive Avoid others as listed	Low	Strong
Disopyramide	Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
Digoxin	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because more-effective alternatives exist and it may be associated with increased mortality Use in heart failure: questionable effects on risk of hospitalization and may be associated with increased mortality in older adults with heart failure; in heart failure, higher dosages not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure	Atrial fibrillation: moderate Heart failure: low	Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong
	Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in patients with Stage 4 or 5 chronic kidney disease	If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/d	Dosage >0.125 mg/d; moderate	Dosage >0.125 mg/d; strong
Nifedipine, immediate release Amiodarone	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia Amiodarone is effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; it may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid Avoid amiodarone as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High High	Strong Strong
Central nervous system				

(Continued)

ANNEXE 7 (2/5): Critère de BEERS 2015

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/d Imipramine Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/d) comparable with that of placebo	Avoid	High	Strong
Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (e.g., behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except for schizophrenia, bipolar disorder, or short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines Short- and intermediate- acting Alprazolam Eszolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Long-acting Clonazepam Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or cildinium) Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam	May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and preprocedural anesthesia			
Meprobamate Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	High rate of physical dependence; very sedating Benzodiazepine-receptor agonists have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); increased emergency department visits and hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid Avoid	Moderate Moderate	Strong Strong
Ergolid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuxiprine	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong
Endocrine Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risk and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 μ g twice weekly) with their healthcare provider	Avoid oral and topical patch Vaginal cream or tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Vaginal cream or tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except as hormone replacement after pituitary gland removal	High	Strong

(Continued)

ANNEXE 7 (3/5): Critère de BEERS 2015

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Insulin, sliding scale	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting; refers to sole use of short- or rapid-acting insulins to manage or avoid hyperglycemia in absence of basal or long-acting insulin; does not apply to titration of basal insulin or use of additional short- or rapid-acting insulin in conjunction with scheduled insulin (i.e., correction insulin)	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfanylureas, long-duration Chlorpropamide	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Avoid	High	Strong
Glyburide	Glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults			
Gastrointestinal				
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults	Avoid, unless for gastroparesis	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (e.g., oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett's esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (e.g., due to failure of drug discontinuation trial or H ₂ blockers)	High	Strong
Pain medications				
Meperidine	Not effective oral analgesic in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid, especially in individuals with chronic kidney disease	Moderate	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/d Diclofenac Diflunisal Etoricoxib Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those aged >75 or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3-6 months and in ~2-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin	Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer disease, and acute kidney injury in older adults			
Pentazocine	Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other opioid analgesic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

The primary target audience is practicing clinicians. The intentions of the criteria are to improve the selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

CNS = central nervous system; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

ANNEXE 7 (4/5): Critère de BEERS 2015

Table 3. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular					
Heart failure	NSAIDs and COX-2 inhibitors Nondihydropyridine CCBs (diltiazem, verapamil) —avoid only for heart failure with reduced ejection fraction Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) Cilostazol Dronedarone (severe or recently decompensated heart failure)	Potential to promote fluid retention and exacerbate heart failure	Avoid	NSAIDs: moderate CCBs: moderate Thiazolidinediones: high Cilostazol: low Dronedarone: high	Strong
Syncope	AChEIs Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin Tertiary TCAs Chlorpromazine Thioridazine Olanzapine	Increases risk of orthostatic hypotension or bradycardia	Avoid	Peripheral alpha-1 blockers: high TCAs, AChEIs, antipsychotics: moderate	AChEIs, TCAs: strong Peripheral alpha-1 blockers, antipsychotics: weak
Central nervous system					
Chronic seizures or epilepsy	Bupropion Chlorpromazine Clonidine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol	Lowers seizure threshold; may be acceptable in individuals with well-controlled seizures in whom alternative agents have not been effective	Avoid	Low	Strong
Delirium	Anticholinergics (see Table 7 for full list) Antipsychotics Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids ^a H ₂ -receptor antagonists Dimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine Mepiridine Sedative hypnotics	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of the potential of inducing or worsening delirium Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (e.g., behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Dementia or cognitive impairment	Anticholinergics (see Table 7 for full list) Benzodiazepines H ₂ -receptor antagonists Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon Antipsychotics, chronic and as-needed use	Avoid because of adverse CNS effects Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (e.g., behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid	Moderate	Strong
History of falls or fractures	Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem TCAs SSRIs Opioids	May cause ataxia, impaired psychomotor function, syncope, additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones If one of the drugs must be used, consider reducing use of other CNS-active medications that increase risk of falls and fractures (i.e., anticonvulsants, opioid-receptor agonists, antipsychotics, antidepressants, benzodiazepine-receptor agonists, other sedatives and hypnotics) and implement other strategies to reduce fall risk	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid anticonvulsants except for seizure and mood disorders Opioids: avoid, excludes pain management due to recent fractures or joint replacement	High Opioids: moderate	Strong Opioids: strong
Insomnia	Oral decongestants Pseudoephedrine Phenylephrine Stimulants Amphetamine Armodafinil Methylphenidate Modafinil Theobromines Theophylline Caffeine	CNS stimulant effects	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

ANNEXE 7 (5/5): Critère de BEERS 2015

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Parkinson disease	All antipsychotics (except aripiprazole, quetiapine, clozapine) Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine	Dopamine-receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms Quetiapine, aripiprazole, clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Gastrointestinal History of gastric or duodenal ulcers	Aspirin (>325 mg/d) Non-COX-2 selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new or additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (i.e., proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Kidney and urinary tract Chronic kidney disease Stages IV or less (creatinine clearance <30 mL/min)	NSAIDs (non-COX and COX-selective, oral and parenteral)	May increase risk of acute kidney injury and further decline of renal function	Avoid	Moderate	Strong
Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen) Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	Aggravation of incontinence	Avoid in women	Estrogen: high Peripheral alpha-1 blockers: moderate	Estrogen: strong Peripheral alpha-1 blockers: strong
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 7 for complete list)	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Strong

The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria are to improve selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.
 * Excludes inhaled and topical forms. Oral and parenteral corticosteroids may be required for conditions such as exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease but should be prescribed in the lowest effective dose and for the shortest possible duration.
 CCB = calcium channel blocker; AChEI = acetylcholinesterase inhibitor; CNS = central nervous system; COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCA = tricyclic antidepressant.

NOVEMBER 2015-VOL. 63, NO. 11 2015 AGS UPDATES BEERS CRITERIA 229

Table 4. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiac events	Lack of evidence of benefit versus risk in adults aged ≥80	Use with caution in adults aged ≥80	Low	Strong
Dabigatran	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other target-specific oral anticoagulants in adults aged ≥75; lack of evidence of efficacy and safety in individuals with CrCl <30 mL/min	Use with caution in adults aged ≥75 and in patients with CrCl <30 mL/min	Moderate	Strong
Prasugrel	Increased risk of bleeding in older adults; benefit in highest-risk older adults (e.g., those with prior myocardial infarction or diabetes mellitus) may offset risk	Use with caution in adults aged ≥75	Moderate	Weak
Antipsychotics Diuretics Carbamazepine Carboplatin Cyclophosphamide Cisplatin Mirtazapine Ocarbazepine SNRIs SSRIs TCAs Vincristine	May exacerbate or cause syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or hyponatremia; monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults	Use with caution	Moderate	Strong
Vasodilators	May exacerbate episodes of syncope in individuals with history of syncope	Use with caution	Moderate	Weak

The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria are to improve selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.
 CrCl = creatinine clearance; SNRIs = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs = tricyclic antidepressants.

ANNEXE 9 : Critère de KIM 2015

Table 3
Panel survey results: tricyclic antidepressants, benzodiazepines, and neuroleptic drugs.

Drug class	Ingredient	PIM criteria (disease/clinical condition) B = Beers' criteria S = STOPP criteria	Panel survey result (mean score)	
			Round 1	Round 2
TCAs	Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine	Dementia (S), Dementia & cognitive/mental impairment (B)	1.95	1.95
		Glaucoma (S)	1.75	1.65
		Cardiac conductive abnormalities (S)	2.20	2.30
		Constipation (S)	2.25	2.30
		Chronic constipation (B)		
		TCAs with an opiate or calcium channel blocker (S)	2.25	2.35
		TCAs with prostatism or prior history of urinary retention (S)	1.70	1.60
		Syncope or fainting (B)	1.70	1.60
		Delirium (B)	1.50	1.50
		A history of falls or fractures (B)	1.90	1.90
		Benzodiazepines	(short- & intermediate-acting) Alprazolam, Clorazepam, Triazolam, (long-acting) Chlorazepate, Chlordiazepoxide, Diazepam, Flurazepam	Long-term (i.e., >1 mo), long-acting benzodiazepines with long-acting metabolites (S)
Drugs that adversely affect those prone to falls (≥ 1 fall in past 3 mo) (S)	1.70			1.65
A history of falls or fractures (B)				
Delirium (B)	1.95			1.95
Neuroleptic drugs	Perphenazine, Clozapine, Haloperidol, Olanzapine	Dementia & cognitive/mental impairment (B)	1.84	1.85
		Long-term (i.e. >1 mo) neuroleptics as long-term hypnotics (S)	2.05	2.10
		Long-term neuroleptics (>1 mo) in those with parkinsonism (S)	1.74	1.85
		Parkinson's disease (B)		
		Drugs that adversely affect those prone to falls (≥ 1 fall in past 3 mo) (S)	1.95	1.95
		A history of falls or fractures (B)		
		Syncope or fainting (B)	1.95	1.90
		Delirium (B)	2.60	2.65
	Dementia & cognitive/mental impairment (B)	2.13	2.25	
	Chronic constipation (B)	2.40	2.35	

PIM = potentially inappropriate medication; STOPP = Screening Tool for Older Person's Prescriptions; TCAs = tricyclic antidepressants.

Inappropriate medications for the elderly in South Korea

139

Table 4
Panel survey results: first generation antihistamines, antimuscarinic drugs, nonsteroidal anti-inflammatories, and alpha-blockers.

Drug class	Ingredient	PIM criteria (disease/clinical condition) B = Beers' criteria S = STOPP criteria	Panel survey result (mean score)	
			Round 1	Round 2
1st generation antihistamines	Chlorpheniramine, Clemastine, Doxylamine, Triprolidine	Prolonged use (>1 wk) of first generation antihistamines i.e., diphenhydramine, chlorpheniramine, cyclizine, promethazine (S)	1.68	1.68
		Drugs that adversely affect those prone to falls (≥ 1 fall in past 3 mo) (S)	2.00	2.00
Antimuscarinic drugs	Oxybutynin	Chronic constipation (B)	2.37	2.32
		Bladder antimuscarinic drugs with dementia (S)	1.95	1.90
		Bladder antimuscarinic drugs with chronic glaucoma (S)	1.72	1.74
		Bladder antimuscarinic drugs with chronic constipation (S, B)	2.05	2.00
NSAIDs	Indomethacin, Piroxicam, Ketoprofen, Meloxicam	Bladder antimuscarinic drugs with chronic prostatism (S)	1.84	1.85
		NSAID with a history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent histamine H ₂ receptor antagonist, PPI or misoprostol (S)	1.68	1.68
		Chronic constipation (B)	2.37	2.32
		NSAID with moderate-severe hypertension (moderate: 160/100 mmHg; severe: $\geq 180/110$ mmHg) (S)	2.39	2.42
		NSAID with heart failure (S, B)	1.94	1.94
		Long-term use of NSAID (>3 mo) for relief of mild joint pain in osteoarthritis (S)	2.06	2.11
		Warfarin & NSAID together (S)	1.74	1.68
		NSAID with chronic renal failure (estimated glomerular filtration rate 20–50 mL/min) (S)	1.38	1.35
		Poor kidney function (B)		
		Long-term NSAID or colchicine for chronic treatment of gout where there is no contraindication to allopurinol (S)	2.13	2.18
Alpha-blockers	Prazosin, doxazosin, terazosin	Alpha-blockers in males with frequent incontinence, i.e., ≥ 1 episodes of incontinence daily (S)	2.26	2.42
		Stress or mixed urinary incontinence (loss of urine when sneezing/coughing/ bending over/with exercise) (B)	2.05	2.16
		Alpha-blockers with long-term urinary catheter in situ, i.e., >2 mo (S)	2.13	2.19
		Syncope or fainting (B)	1.65	1.50

NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PIM = potentially inappropriate medication; STOPP = Screening Tool for Older Person's Prescriptions.

ANNEXE 10 :Echelle NORGEP – NH

Table I. Norwegian General Practice Nursing Home (NORGEP-NH) criteria for potentially inappropriate medication use in elderly (>70 years) nursing home residents.

A: Single substance criteria	Comments, adverse effects
<i>Regular use should be avoided</i>	
1. Combination analgesic codeine/paracetamol	Poor long-term effects. Constipation, sedation, falls
2. Tricyclic antidepressants (TCAs) ¹	Anticholinergic effects, cardiotoxicity
3. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	High risk of side effects and interactions
4. First-generation antihistamines ²	Anticholinergic effects, prolonged sedation
5. Diazepam	Over-sedation, falls, fractures
6. Oxazepam: Dosage > 30 mg/day	Over-sedation, falls, fractures
7. Zopiklone: Dosage > 5 mg/day	Over-sedation
8. Nitrazepam	Over-sedation, falls, fractures
9. Flunitrazepam	Over-sedation, falls, fractures, addiction
10. Chlometiazole	Poor safety record. Risk of cardiopulmonary death
11. Regular use of hypnotics	Over-sedation, falls, fractures
B: Combination criteria	
<i>Combinations to avoid</i>	
12. Warfarin + NSAIDs	Increased risk of bleeding
13. Warfarin + SSRIs/SNRIs ³	Increased risk of bleeding
14. Warfarin + ciprofloxacin/ofloxacin/erythromycin/clarithromycin	Increased risk of bleeding
15. NSAIDs/coxibs ⁴ + ACE-inhibitors ⁵ /AT2-antagonists ⁶	Increased risk of kidney failure
16. NSAIDs/coxibs + diuretics	Reduced effect of diuretics, risk of heart and kidney failure
17. NSAIDs/coxibs + glucocorticoids	Increased risk of bleeding, fluid retention
18. NSAIDs/coxibs + SSRI/SNRIs	Increased risk of bleeding
19. ACE-inhibitors/AT2-antagonists + potassium or potassium-sparing diuretics	Increased risk of hyperkalaemia
20. Beta blocking agents + cardioselective calcium antagonists	Increased risk of atrioventricular block, myocardial depression, hypotension, orthostatism
21. Erythromycin/clarithromycin + statins	Increased risk of adverse effects of statins
22. Bisphosphonate + proton pump inhibitors	Increased risk of fractures
23. Concomitant use of 3 or more psychotropics ⁷	Increased risk of falls, impaired memory
24. Tramadol + SSRIs	Risk of serotonin syndrome
25. Metoprolol + paroxetine/fluoxetine/bupropion	Hypotension, orthostatism
26. Metformin + ACE-inhibitor AT2-antagonists + diuretics	Risk of impaired renal function and metformin-induced lactacidosis, especially in dehydration
C: Deprescribing criteria. Need for continued use should be reassessed⁸	
27. Anti-psychotics (incl. "atypical" substances ⁹)	Frequent, serious side effects. Avoid long-term use for BPSD ¹⁰
28. Anti-depressants	Limited effect on depression in dementia
29. Urologic spasmolytics	Limited effect for urinary incontinence in old age Risk of anticholinergic side effects
30. Anticholinesterase inhibitors	Temporary symptomatic benefits only. Frequent side effects
31. Drugs lowering blood pressure	Hypotension, orthostatism, falls
32. Bisphosphonates	Assess risk-benefit in relation to life expectancy
33. Statins	Assess risk-benefit in relation to life expectancy
34. Any preventive medicine	Assess risk-benefit in relation to life expectancy

Notes: ¹Amitriptyline, doxepine, chlormipramine, trimipramine, nortryptiline; ²dexchlorfeniramine, promethazine, hydroxyzine, alimemazine (trimeprazine); ³selective serotonin reuptake inhibitors/selective norepinephrine reuptake inhibitors; ⁴cyclooxygenase-2-selective inhibitors; ⁵angiotensin-converting enzyme inhibitors; ⁶angiotensin II receptor antagonists; ⁷from the groups centrally acting analgesics, antipsychotics, antidepressants, and/or benzodiazepines; ⁸this should be undertaken at regular intervals. For criteria 27–29, a safe strategy for re-evaluation is first to taper dosage, then stop the drug while monitoring clinical condition; ⁹risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole; ¹⁰behavioural and psychological symptoms in dementia.

ANNEXE 11 (1/2): Critères STOPP/START version 2

Table 1a. Liste complète des critères STOPP.v2 (Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2), regroupés par médicaments

STOPP.v2 : médicament	& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe)	Dans tous les cas
N benzodiazépine	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire
E Z-drug (somnifère)	Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)
U neuroleptique	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si
R	prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué
O	syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine)
P	symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique)
S	insomnies (sauf si dues à psychose ou démence)
Y	phénothiazine comme neuroleptique de 1 ^{ère} ligne
C	
H	
I	
A	
T	
R	
I	
E	
antidépresseur tricyclique vu effet anticholinergique	& dépression, en 1 ^{ère} ligne & démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical
antidépresseur ISRS	& hyponatrémie (Na ⁺ < 130mmol/l) concomitante ou récente
inhib. acétylcholinestérase	& asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexpliquées
L-dopa / agoniste dopamine	& tremblements essentiels bénins
opiacé fort	& douleur légère, en 1 ^{ère} ligne
H	
E	
M	
O	
S	
T	
A	
S	
E	
aspirine	& à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodénal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2 ^{ème} de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)
antiagrégant plaquettaire dont aspirine	& risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable
anticoagulant oral	Dans tous les cas, la ticlopidine & risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)
C	
A	
R	
D	
I	
O	
digoxine	& décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose ≥ 250 µg/j si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)
amiodarone	& tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1 ^{ère} ligne
β-bloquant	& asthme sous bronchodilatateur si β-bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2 ^e ou 3 ^e degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques
diltiazem/vérapamil	& décompensation cardiaque de classe III ou IV
IECA ou ARA II	& antécédent d'hyperkaliémie
antagoniste de l'aldostérone	& épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtérène) sans suivi de la kaliémie
diurétique thiazidique	& trouble électrolytique (K ⁺ < 3,0 mmol/l ; Na ⁺ < 130mmol/l ; ou Ca ⁺⁺ corrigé > 2,65mmol/l) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinoïse)
diurétique de l'anse	& hypertension artérielle, en 1 ^{ère} ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)
antihypertenseurs centraux	& absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs
sildénafil/tadalafil/vardénafil	& décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés
vasodilatateur	& hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α ₁ -bloquant, nitré)
metformine	& insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
E sulphonylurée à longue durée	Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glicépiride, gliclazide)
N thiazolidinédione	& décompensation cardiaque
D	
O	
C	
oestrogènes (voie orale ou transdermique)	& antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux & utérus présent, sans traitement progestatif
androgènes	& hypogonadisme non-confirmé

*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

Abréviations : anti-H2 : anti-histaminique H2 ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AV : atrio-ventriculaire ; AVK : anti-vitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, bpm : battements par minute ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; gén. : génération ; HTA : hypertension artérielle ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; inhib. : inhibiteur ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IR : insuffisance rénale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; OMI : oedèmes des membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde

ANNEXE 11 (2/2) : Critères STOPP/START version 2

	STOPP.v2 : médicament	& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
D I G	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-complicé
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
R H U M A T O	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodénal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 ^{ère} ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosol)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosol
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	R E S P I	antihistaminique 1 ^{ère} gén.
anticholinergique (bronchodilatateur, antiH ₁ , antispasmodique,...)		& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

Table 1b. Liste des critères START.v2 (Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2), regroupés par situations médicales

	START.v2 : situation médicale	→ médicament : envisager de le débiter
L O C O M	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
	méthotrexate	→ acide folique
	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
C A R D I O	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAlI)
N E U R O	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	symptômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
	maladie d'Alzheimer, légère-moderée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogues des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
R E S P I D I G U G	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
U G	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

ANNEXE 12 : Critères STOPP/START for nursing home

Final list of modified STOPP/START criteria for US NH population aged 65 or older

Drug Class/Physiologic System	Criteria
Potential Prescribing Omissions (START)	
Vaccines	Pneumococcal vaccine at least once after age 65 Seasonal influenza vaccine annually
Potentially Inappropriate Medications (STOPP)	
Antiplatelet/Anticoagulant Drugs	Concomitant prescription NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors Concomitant prescription NSAID and antiplatelet agent without PPI prophylaxis
Central Nervous System and Psychotropic Drugs	Any phenothiazines Anticholinergics/antimuscarinics with delirium or dementia Antipsychotics (with the exception of quetiapine or clozapine) with Parkinsonism or Lewy Body Disease Benzodiazepines for ≥ 4 weeks Concomitant use of two or more drugs with antimuscarinic/anticholinergic properties Any tricyclic antidepressants Any first generation antipsychotics Any duplicate prescription within these drug classes: hypnotics/sedatives, antidepressants, anxiolytics, or antipsychotics
Endocrine System	Sulphonylureas with type 2 diabetes mellitus
Gastrointestinal System	Oral elemental iron doses greater than 200 mg daily Prochlorperazine or metoclopramide with Parkinsonism Proton pump inhibitor for uncomplicated peptic ulcer disease or erosive peptic esophagitis at full therapeutic dosage for > 8 weeks
Musculoskeletal System	COX-2 selective NSAIDs with cardiovascular disease Prescription NSAID and COX-2 selective NSAID with peptic ulcer disease, unless with concurrent proton pump inhibitor or H2 antagonist
Renal System	Digoxin at a dose greater than 125mcg/day Metformin with end-stage renal disease or dialysis ^a NSAIDs with renal failure, end-stage renal disease, or dialysis ^b
Urogenital System	Antimuscarinic drugs with dementia, cognitive impairment, glaucoma/cataracts/macular degeneration, or enlarged prostate Selective alpha-1 blockers with orthostatic hypotension
Respiratory System	Systemic corticosteroids instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy (> 14 days) in chronic obstructive pulmonary disease

NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug

PPI: proton-pump inhibitor

COX-2: cyclooxygenase-2

^a As defined by ICD-9 codes of 585.4, 585.5, 585.6

^b As defined by chronic kidney disease stage 3–5 and end stage renal disease

ANNEXE 13 : Echelle STOPPFrail

Table 1. Final STOPPFrail criteria

<p>STOPPFrail is a list of potentially inappropriate prescribing indicators designed to assist physicians with stopping such medications in older patients (≥65 years) who meet ALL of the criteria listed below:</p> <p>(1) End-stage irreversible pathology (2) Poor one year survival prognosis (3) Severe functional impairment or severe cognitive impairment or both (4) Symptom control is the priority rather than prevention of disease progression</p>	<p>The decision to prescribe/not prescribe medications to the patient, should also be influenced by the following issues:</p> <p>(1) Risk of the medication outweighing the benefit (2) Administration of the medication is challenging (3) Monitoring of the medication effect is challenging (4) Drug adherence/compliance is difficult</p>
<p style="text-align: center;">Section A: General</p> <p>A1: Any drug that the patient persistently fails to take or tolerate despite adequate education and consideration of all appropriate formulations. A2: Any drug without clear clinical indication.</p> <p style="text-align: center;">Section B: Cardiovascular system</p> <p>B1. Lipid lowering therapies (statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, nicotinic acid and acipimox) These medications need to be prescribed for a long duration to be of benefit. For short-term use, the risk of ADEs outweighs the potential benefits [43–45] B2. Alpha-blockers for hypertension Stringent blood pressure control is not required in very frail older people. Alpha blockers in particular can cause marked vasodilatation, which can result in marked postural hypotension, falls and injuries [46]</p> <p style="text-align: center;">Section C: Coagulation system</p> <p>C1: Anti-platelets Avoid anti-platelet agents for primary (as distinct from secondary) cardiovascular prevention (no evidence of benefit) [47]</p> <p style="text-align: center;">Section D: Central Nervous System</p> <p>D1. Neuroleptic antipsychotics Aim to reduce dose and gradually discontinue these drugs in patients taking them for longer than 12 weeks if there are no current clinical features of behavioural and psychiatric symptoms of dementia (BPSD) [48–52] D2: Memantine Discontinue and monitor in patients with moderate to severe dementia, unless memantine has clearly improved BPSD (specifically in frail patients who meet the criteria above) [53–56]</p> <p style="text-align: center;">Section E: Gastrointestinal system</p> <p>E1. Proton Pump Inhibitors Proton Pump Inhibitors at full therapeutic dose ≥8/52, unless persistent dyspeptic symptoms at lower maintenance dose [57] E2: H2 receptor antagonist H2 receptor antagonist at full therapeutic dose for ≥8/52, unless persistent dyspeptic symptoms at lower maintenance dose [57] E3. Gastrointestinal antispasmodics Regular daily prescription of gastrointestinal antispasmodics agents unless the patient has frequent relapse of colic symptoms because of high risk of anti-cholinergic side effects [57]</p> <p style="text-align: center;">Section F: Respiratory system</p> <p>F1. Theophylline. This drug has a narrow therapeutic index, requires monitoring of serum levels and interacts with other commonly prescribed drugs putting patients at an increased risk of ADEs [58–60] F2. Leukotriene antagonists (Montelukast, Zafirlukast) These drugs have no proven role in COPD, they are indicated only in asthma [61]</p>	<p style="text-align: center;">Section G: Musculoskeletal system</p> <p>G1: Calcium supplementation Unlikely to be of any benefit in the short term G2: Anti-resorptive/bone anabolic drugs <u>FOR OSTEOPOROSIS</u> (bisphosphonates, strontium, teriparatide, denosumab) Unlikely to be of any benefit in the short term G3. SORMs for osteoporosis Benefits unlikely to be achieved within 1 year, increased short–intermediate term risk of associated ADEs particularly venous thromboembolism and stroke [57] G4. Long-term oral NSAIDs Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, bleeding, worsening heart failure, etc.) when taken regularly for ≥2 months [62–64] G5. Long-term oral steroids Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, etc.) when taken regularly for ≥2 months. Consider careful dose reduction and gradual discontinuation [65]</p> <p style="text-align: center;">Section H: Urogenital system</p> <p>H1. 5-Alpha reductase inhibitors No benefit with long-term urinary bladder catheterisation [66, 67] H2. Alpha blockers No benefit with long-term urinary bladder catheterisation [66, 67] H3. Muscarinic antagonists No benefit with long-term urinary bladder catheterisation, unless clear history of painful detrusor hyperactivity [66, 67]</p> <p style="text-align: center;">Section I: Endocrine system</p> <p>I1. Diabetic oral agents Aim for monotherapy. Target of HbA1c < 8%/64 mmol/mol. Stringent glycaemic control is unnecessary [68] I2. ACE-inhibitors for diabetes Stop where prescribed only for prevention and treatment of diabetic nephropathy. There is no clear benefit in older people with advanced frailty with poor survival prognosis [69] I3. Angiotensin receptor blockers Stop where prescribed only for prevention and treatment of diabetic nephropathy. There is no clear benefit in older people with advanced frailty with poor survival prognosis [69] I4. Systemic oestrogens for menopausal symptoms Increases risk of stroke and VTE disease. Discontinue and only consider recommencing if recurrence of symptoms [57]</p> <p style="text-align: center;">Section J: Miscellaneous</p> <p>J1. Multi-vitamin combination supplements Discontinue when prescribed for prophylaxis rather than treatment J2. Nutritional supplements (other than vitamins) Discontinue when prescribed for prophylaxis rather than treatment [70] J3: Prophylactic antibiotics No firm evidence for prophylactic antibiotics to prevent recurrent cellulitis or UTIs [71–73]</p>
<p>Disclaimer (STOPPFrail)</p> <p>Whilst every effort has been made to ensure that the potentially inappropriate prescribing criteria listed in STOPPFrail are accurate and evidence-based, it is emphasized that the final decision to avoid or initiate any drug referred to in these criteria rests entirely with the prescriber. It is also to be noted that the evidence base underlying certain criteria in STOPPFrail may change after the time of publication of these criteria. Therefore, it is advisable that prescribing decisions should take account of current published evidence in support of or against the use of drugs or drug classes described in STOPPFrail.</p>	

due to novel anticoagulant drugs. Therefore, panellists felt that in patients receiving anticoagulants with minimal side effects, continuation was warranted.

The second criterion rejected in Round 1 was the use of antidepressants in patients with advanced dementia. Reasons for rejection included possible benefits outside

RESUME EN ANGLAIS**Narrative literature review on validated tools to prevent potentially inappropriate medication in the elderly population.**

Introduction: Medication-induced iatrogeny is a public health issue in France, especially for the elderly patients who are often polymedicated. The prevalence of these events is high and can cause severe adverse effects. Hospitalization rates rise, as does the cost of healthcare. For these reasons, using tools to detect potentially inappropriate prescription (PIP), especially anticholinergic burden, could be interesting. . The objective of this study was to identify all PIP scales validated in the elderly population.

Method: We conducted a narrative literature review in April 2018, in French and English on Medline, Embase, Cochrane Library and grey literature. We included studies in French or English, describing the elaboration of their PIP scale, which had to be usable in the geriatric population.,

Result: We found 31 validated scales of PPI in the elderly population, from North America, Europe, Asia, and Australia. Each scale included a list of PPIs. Some described a list of medication interactions or medication/disease interactions to avoid. Benzodiazepines, NSAIs, tricyclic antidepressants and anticholinergics were the most mentioned therapeutic classes in those scales. Anticholinergic burden was calculated in 5 out of 31 studies. Beers criteria and STOPP/START are the most used scales.

Conclusion: Many validated tools to detect PPI exist in the elderly population. Most of the mentioned medication / most medicine is commonly prescribed are commonly prescribed in the everyday life. Use of these tools could help reduce medication-induced iatrogeny which could decrease the onset of severe adverse effects, and with that, lower hospitalizations and even mortality.

SOUTENANCE A CRETEIL

ANNEE : 2018

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : TOMEIO Charlotte

DIRECTEUR DE THESE : Dr HADDAD Rebecca

TITRE DE LA THESE : **Revue de littérature sur les échelles validées de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé**

Introduction : La iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique en France, notamment pour la population gériatrique, bien souvent polymédiquée. Sa prévalence est importante, elle peut entraîner des événements graves et par le recours à l'hospitalisation, engendre des coûts importants. Il existe donc un intérêt à l'utilisation d'outils permettant de détecter les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et notamment celles comportant une charge anticholinergique élevée. L'objectif de cette étude est de recenser les différentes échelles de iatrogénie médicamenteuse validées en population gériatrique.

Méthode : Revue de littérature narrative, conduite en avril 2018, sur les bases de données Medline, Embase, Cochrane Library et via la littérature grise en langue anglaise et française.

Résultat : 31 échelles validées de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé ont été retrouvées. Chacune d'entre elles établissent une liste de PPI. Certaines y ajoutent des listes d'interaction entre médicaments et/ou médicament/pathologie à éviter. Les classes thérapeutiques les plus mentionnées sont les benzodiazépines, les AINS, les anticholinergiques et les antidépresseurs tricycliques. La CACh est mesurée dans 5 de ces 31 échelles. Les deux les plus citées sont la liste de Beers et STOPP/START.

Conclusion : Il existe de multiples outils validés en population gériatrique permettant d'identifier les PPI. Beaucoup de médicaments identifiés par ces échelles sont prescrits en pratique courante. L'utilisation de ces outils pourrait permettre de diminuer la iatrogénie médicamenteuse et par ce biais de limiter la survenue d'EIM, le recours aux hospitalisations voire la mortalité.

m

MOTS-CLES : (pas plus de 5 mots-clés)

Pour les établir, vous pouvez consulter le MESH dans le portail terminologique du site CISMef : <http://www.chu-rouen.fr/cismef/>

- . Prescriptions potentiellement inappropriées
- Iatrogénie médicamenteuse
- Personnes âgées

ADRESSE DE L'U.F.R. : 8, Rue du Général SARRAIL
94010 CRETEIL CEDEX