



**HAL**  
open science

# Prévalence des ordonnances inappropriées de psychotropes selon les critères STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale : étude observationnelle descriptive en cabinet de médecine générale

Cécile Douest, Morgane Bigeard

## ► To cite this version:

Cécile Douest, Morgane Bigeard. Prévalence des ordonnances inappropriées de psychotropes selon les critères STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale : étude observationnelle descriptive en cabinet de médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02957932

**HAL Id: dumas-02957932**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02957932v1>**

Submitted on 14 Oct 2020

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**PRÉVALENCE DES ORDONNANCES INAPPROPRIÉES DE PSYCHOTROPES  
SELON LES CRITÈRES STOPP/START CHEZ LE SUJET ÂGÉ EN MÉDECINE  
GÉNÉRALE  
ÉTUDE OBSERVATIONNELLE DESCRIPTIVE EN CABINET DE MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Cécile DOUEST & Morgane BIGEARD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 2 Octobre 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Membres :

M. le Docteur Yoann GABOREAU

M. le Docteur René-Pierre LABARRIERE

M. le Docteur Antoine LOUVEL (directeur de thèse)

M. le Docteur Matthieu ROUSTIT

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

## ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

Doyen de la Faculté : Pr Patrice MORAND

Année 2019-2020

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

**A notre Directeur de Thèse, le Docteur Antoine LOUVEL,**

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci de nous avoir poussé à donner le meilleur de nous. Merci pour ta disponibilité, ton soutien et ton accompagnement tout au long de cette année.

**Au Professeur Gaëtan GAVAZZI,**

Vous nous faites l'honneur d'être le président de ce jury de thèse. Merci pour votre enseignement et pour la transmission de vos connaissances. Merci d'avoir accepté de nous accompagner sur le long chemin de la publication.

**Au Docteur Yoann GABOREAU,**

C'est un privilège de pouvoir vous compter parmi notre jury. Merci d'avoir accepté de nous apporter votre expérience et votre regard critique.

**Au Docteur René-Pierre LABARRIERE,**

Merci d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme et d'émotion de faire partie de ce jury de thèse. Veuillez trouver à travers ce travail notre sincère reconnaissance.

**Au Docteur Matthieu ROUSTIT,**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury, et nous vous sommes reconnaissantes de partager votre expertise en pharmacologie.

**Au Docteur Jérôme JUND,** pour son aide précieuse et sa disponibilité dans la réalisation des calculs statistiques de cette thèse.

**A nos patients,** merci pour votre bienveillance et pour la confiance que vous avez accordé aux jeunes médecins que nous sommes.

## REMERCIEMENTS DE CECILE

*Aux médecins, internes, infirmières et aides-soignantes rencontrés au cours de ces années de formation. Merci à vous de m'avoir transmis votre passion de la médecine.*

*À Aurore et aux médecins du cabinet du Pré d'Avril, particulièrement au Docteur René-Pierre Labarrière sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour.*

*A ma co-thésarde et amie Morgane, merci d'avoir accepté de partager cette expérience. Merci pour ta ténacité, ton travail et ta confiance.*

*A mes amis de toujours, présents depuis le début et dont l'amitié a su résister aux sacrifices et à l'éloignement. A mes douze copines de l'externat pour ces belles années.*

*A mes beaux-parents, en particulier à ma belle-maman Françoise, pour ta gentillesse, et pour m'avoir accepté comme belle-fille à bras ouverts.*

*A la mémoire de mes grands-parents Marie-Rose et Robert partis trop tôt, j'espère que de là-haut vous serez fiers. A papi Fanfan. A mamie Yvette, inépuisable, qui dans sa 87<sup>ème</sup> année nous impressionne tous par sa combativité et son énergie.*

*A l'ensemble des membres de ma famille, si précieuse à mes yeux : A Tata Francette pour sa relecture attentive. A Tonton Dominique, Tonton Yannick et Tata Solange. A Tata Armelle et Tonton Marc. A mes cousins : Donovan, Nathalie, Garance et Marianne. Merci à vous tous pour vos précieux conseils et votre soutien sans faille.*

*A mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir permis de concrétiser mes rêves. A Serge, mon papa, pour ta force de caractère et ta droiture, pour tous ces moments d'échanges et de partages qui m'ont donné envie de suivre tes traces. A Michelle, ma formidable maman qui m'a apporté le courage et la force de continuer, même quand je n'y croyais plus...*

*A mon frère Yohan qui me supporte depuis 25 ans. A nos souvenirs d'enfants, aux rires, aux larmes, à notre précieuse complicité. Je te souhaite de réaliser tes rêves et d'être heureux comme je le suis.*

*Enfin à mon futur mari Benjamin. Ces quelques lignes ne suffiront pas à te témoigner ma reconnaissance. Ces années d'efforts et de sacrifices ont construit le socle d'un amour indéfectible. Malgré les difficultés et les doutes je t'ai toujours trouvé à mes côtés pour les surmonter. Tu es la source dans laquelle je puise mon énergie et sans toi tout ceci n'aurait pas été possible.*

*A vous tous et à tous les autres : Merci du fond du cœur.*



## REMERCIEMENTS DE MORGANE

*To Landon, there are no words to express my gratitude and love. « Thou hast mine in trade for thine »*

*A mon père Pierre, tu aurais tant aimé être en vie pour partager ce moment.*

*A ma mère Laurence, merci pour ton soutien pendant toutes ces années.*

*A ma sœur Ambre, pour ta bonne humeur dans (presque) toutes les circonstances !*

*A ma sœur Gaëlle, pour l'amour de la théorie.*

*A Cécile, ma formidable co-thésarde ! Merci de m'avoir invité dans ce périple.*

*A Catherine et Cyrine, en souvenir de tous nos fous rires.*

*A Alexis, pour notre amitié depuis le début de l'aventure médicale.*

*Au Dr Xavier Cressens, au Dr Jacques Martin, au Dr Hélène Porco et au Dr Virginie Lachat. Merci de m'avoir appris mon métier. Sans vous, je ne serais pas médecin généraliste.*

*Au Dr Antoine Baudet, au Pr Gaëtan Gavazzi, au Dr Benoit Franko, au Dr Francony Gilles, au Dr Anne-Catherine Bernard, au Dr Laurent Chardin, au Dr Sylvia Miguet, au Dr Renée Scandiuizzi, au Dr Emmanuelle Dessieux, et au Dr Serge Vaksmann. Merci. Sans votre exemple, sans votre engagement dans l'enseignement, sans votre pédagogie et sans vos conseils, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui.*

## RESUME

*Contexte* : La prescription médicamenteuse inappropriée est un enjeu de santé publique pour les sujets âgés, au vu de ses conséquences sur le déclin fonctionnel et la morbi-mortalité. Les psychotropes sont une des classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses d'effets indésirables. L'outil STOPP/START version 2, est validé en France, pertinent sur le plan clinique et reproductible.

*Objectif* : L'objectif de cette étude était de mesurer la prévalence d'ordonnances inappropriées selon les critères STOPP/START, concernant la prescription des psychotropes au sein des patients de 65 ans et plus en médecine ambulatoire.

*Matériel & méthodes* : Les ordonnances des patients de 65 ans et plus vus en consultation de médecine générale ou en visites à domicile pour un renouvellement d'ordonnance ont été incluses, dans deux centres de médecine générale en Haute-Savoie. Le critère de jugement principal a été établi à partir d'une double évaluation en aveugle.

*Résultats* : 220 ordonnances ont été analysées entre novembre 2019 et avril 2020. La prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes était de 33,6 %. 119 critères STOPP et START ont été identifiés, avec au premier plan, la prescription de benzodiazépine pendant plus de 4 semaines, suivi de l'absence d'antidépresseur en présence d'une anxiété sévère persistante.

*Conclusion* : La prévalence élevée d'ordonnances inappropriées en psychotropes suggère la nécessité de renforcer les démarches visant à sensibiliser les médecins généralistes à leur prescription. La généralisation de l'outil STOPP/START ainsi que la création d'une consultation dédiée à la relecture d'ordonnance chez le sujet âgé sont des pistes de réflexion.

**MOTS CLÉS : STOPP/START, PRESCRIPTION INAPPROPRIÉE, SOINS PRIMAIRES, SUJET AGE, PSYCHOANALEPTIQUES**

**FILIÈRE: MÉDECINE GÉNÉRALE**

## ABSTRACT

*Context* : Inappropriate prescribing is a major public health issue for the elderly, given its consequences on functional decline, morbidity and mortality. Psychotropic drugs especially are among the medications most involved in inducing side effects. The STOPP/START 2<sup>nd</sup> version tool is validated in France, clinically relevant and reproducible.

*Objective* : The aim of the study is to assess the prevalence of inappropriate prescribing according to the STOPP/START, focusing on psychotropic drugs, among patients above 65 years old in primary care.

*Setting, subjects and method* : All prescriptions of patients 65 years old and above seen in consultation or home visit for a prescription renewal were included, from two primary care centers in Haute-Savoie, France. The appropriateness of the prescription according to STOPP/START was determined from a dual blinded assessment.

*Results* : 220 prescriptions were analysed from November 2019 to April 2020. The prevalence of inappropriate prescribing concerning psychotropic drugs was 33,6%. 119 STOPP and START criteria were found, mainly the prescription of benzodiazepine for more than 4 weeks, followed by the lack of antidepressants in severe persistent anxiety.

*Conclusion* : This high prevalence of inappropriate prescribing concerning psychotropic drugs highlights the need for better awareness for general practitioners regarding their prescribing practices. The expansion of the STOPP/START tool, as well as the establishment of a medical consultation dedicated to reviewing prescriptions in elderly subjects are avenues to explore.

**KEYWORDS : STOPP/START, POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION, PRIMARY CARE, AGED, PSYCHOTROPIC DRUGS**

**FILIÈRE : MEDECINE GENERALE**

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
1. LE VIEILLISSEMENT .....	15
a. Mécanismes à l'origine du vieillissement.....	15
b. Influence du vieillissement physiologique sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	15
c. La fragilité.....	16
2. POLYMEDICATION.....	17
3. PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES INAPPROPRIÉES (PMI).....	18
a. Le concept .....	18
b. Les outils disponibles pour améliorer la PMI .....	19
c. L'outil STOPP/START .....	19
4. PSYCHOTROPES .....	20
a. Définition .....	20
b. Un cas particulier : celui des médicaments anticholinergiques .....	20
c. Consommation des psychotropes en France.....	21
d. Quelles conséquences chez le sujet âgé ? .....	21
5. LE SYNDROME DEPRESSIF CHEZ LE SUJET AGE .....	23
6. LA TRIADE IATROGENIQUE.....	24
<b>II. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>26</b>
1. TYPE D'ETUDE .....	26
2. LIEU DE L'ETUDE.....	26
3. POPULATION ETUDIEE .....	26
4. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT .....	26
a. Objectif principal.....	26
b. Critère de jugement principal.....	27
c. Objectifs secondaires.....	27
5. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION .....	27
6. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX .....	28
7. RECUEIL DE DONNEES.....	28
a. Données recueillies .....	28
b. Définition des médicaments ayant une activité anticholinergique .....	30
8. MESURE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	30
a. Première évaluation du critère de jugement.....	30
b. Seconde évaluation du critère de jugement .....	31
9. CALCUL DU NOMBRE DE SUJET ET ANALYSE STATISTIQUE .....	32
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>34</b>
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	34
2. CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES .....	37
3. RESULTAT PRINCIPAL .....	42
a. Ordonnances inappropriées selon les critères STOPP.....	44
b. Ordonnances inappropriées selon les critères START.....	46
4. RESULTATS SECONDAIRES .....	47
a. Ordonnances inappropriées et caractéristiques démographiques .....	47
b. Ordonnances inappropriées et nombre de molécules.....	47
c. Ordonnances inappropriées et comorbidités.....	48
d. Ordonnances inappropriées et chutes.....	50
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>52</b>
1. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET INTERPRETATION .....	52
2. VALIDITE EXTERNE.....	53
a. Fréquence de prescription de psychotropes .....	53
b. Prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes .....	53

c.	<i>Facteurs associés à la PMI en psychotropes</i> .....	54
<b>3.</b>	<b>VALIDITE INTERNE</b> .....	55
a.	<i>Impact de la pandémie de COVID-19</i> .....	55
b.	<i>Comparabilité inter-centre</i> .....	55
c.	<i>Comparabilité inter-opérateur</i> .....	56
d.	<i>Recueil des données</i> .....	57
e.	<i>Application de l'outil STOPP/START</i> .....	58
<b>4.</b>	<b>PERSPECTIVES POUR LA PRATIQUE</b> .....	60
a.	<i>Le syndrome anxiodépressif au cœur de la prescription de psychotropes</i> .....	60
b.	<i>La déprescription</i> .....	61
c.	<i>L'outil STOPP/START version 2 en pratique</i> .....	62
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>64</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>65</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>69</b>
	<i>Annexe 1 : Critères STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) version 2 utilisés</i> .....	69
	<i>Annexe 1 bis : Critères START (Screening Tool to Action the Right Treatment) version 2 utilisés</i> .....	71
	<i>Annexe 2 : Tableau Excel « Recueil des données »</i> .....	72
	<i>Annexe 2 bis : Tableau Excel « Recueil des données »</i> .....	73
	<i>Annexe 3 : Consultation type</i> .....	74
	<i>Annexe 4 : Médicaments retenus pour leur activité anticholinergique</i> .....	75
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	.....	<b>76</b>

## LISTES DES ABRÉVIATIONS

ADL : Activities of Daily Life  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CIM : Classification Internationale des Maladies  
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
GDS : Geriatric Depression Scale  
HAS : Haute Autorité de la Santé  
HTA : Hypertension Artérielle  
IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé  
ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine  
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
MMSE : Mini-Mental State Examination  
MoCA : Montreal Cognitive Assessment  
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMI : Prescriptions Médicamenteuses Inappropriées  
STOPP/START: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment

## INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

En janvier 2020, en France métropolitaine, un français sur cinq a plus de 65 ans. En 2050, près d'un français sur trois sera âgé de plus de 65 ans (1)(2). L'augmentation de la longévité, phénomène historique depuis plus d'un siècle, est un enjeu majeur tant sur le plan sociétal qu'individuel.

Au-delà de l'extension de la durée de la vie, c'est la qualité des années de vie gagnées qui prime. C'est dans cet idéal d'« ajouter de la vie aux années » que le concept de vieillissement réussi est apparu (3). Depuis sa première description en 1961, de nombreuses réflexions l'ont enrichi (4–6), et à ce jour il n'existe pas de définition consensuelle. De nombreux facteurs non médicaux semblent participer au vieillissement réussi (7–10) : l'alimentation, l'absence de tabagisme, l'activité physique, l'environnement et l'engagement social, la résilience... Par ailleurs, une prise en charge médicale adaptée est essentielle.

Une des missions du médecin traitant, premier recours et pivot du soin médical pour la population âgée, concerne l'optimisation des prescriptions médicamenteuses afin de favoriser le bénéfice clinique et limiter la iatrogénie (11). En effet, les sujets âgés sont particulièrement à risque d'évènements indésirables médicamenteux en raison de la polymédication et des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (12). En France, la iatrogénie médicamenteuse est responsable d'une hospitalisation sur cinq en urgence chez les plus de 75 ans (11).

En favorisant des effets indésirables responsables de recours aux urgences et d'hospitalisations, les prescriptions médicamenteuses inappropriées peuvent être directement responsables du déclin fonctionnel et de l'altération de la qualité de vie (13). Les psychotropes sont une des classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses de chutes, de dépendance et de morbi-mortalité (14,15). Ainsi, une meilleure gestion des psychotropes est un défi majeur pour le sujet âgé.

Pour en améliorer la prescription, l'outil STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment) version 2, validé en France est reproductible et pertinent cliniquement (16,17). Ces critères permettent la détection des traitements inappropriés - que ce soit par excès, mésusage ou omission - significativement associés à des hospitalisations à répétition et une surmortalité (18–21). Peu d'études



s'intéressent à la pertinence des psychotropes dans la population âgée ambulatoire française selon les critères STOPP/START (22,23).

L'objectif de cette étude est de mesurer la prévalence d'ordonnances inappropriées selon les critères STOPP/START version 2, concernant la prescription des psychotropes au sein des patients de plus de 65 ans en médecine ambulatoire, dans le département de la Haute-Savoie.

## 1. Le vieillissement

### a. Mécanismes à l'origine du vieillissement

Les mécanismes du vieillissement sont divers et impliquent de multiples facteurs. De nombreuses théories ont été étayées afin de mieux appréhender les mécanismes moléculaires, chromosomiques et cellulaires à l'origine du vieillissement.

Parmi celles-ci, des liens entre le raccourcissement télomérique et la sénescence cellulaire ou encore le lien entre les dérivés réactifs de l'oxygène et le vieillissement ont été proposés. Ces mécanismes moléculaires et cellulaires n'expliquent qu'une toute petite partie du mécanisme à l'origine du vieillissement. D'autres facteurs non biologiques tels que l'environnement social et la situation socio-économique sont également étroitement intriqués faisant du vieillissement un phénomène non-linéaire et hétérogène entre les individus.

Cependant, on observe un phénomène commun à chaque individu, appelé « vieillissement physiologique », défini comme l'ensemble des modifications se produisant au cours de l'avancée en âge indépendamment de toute pathologie.

### b. Influence du vieillissement physiologique sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Avec l'âge, la composition corporelle se modifie, la proportion de masse maigre diminue au profit de la masse grasse. Les antidépresseurs tricycliques ou certaines benzodiazépines comme le diazépam - molécules fortement lipophiles - ont une répartition plus importante dans le tissu adipeux chez le sujet âgé. Il en résulte une augmentation du volume de distribution et donc une augmentation de la demi-vie d'élimination de ces molécules lipophiles. La concentration en albumine sérique diminue, les liaisons aux protéines plasmatiques sont impactées provoquant

une augmentation de la fraction libre plasmatique active du médicament, avec un risque de surdosage.

La réduction du volume et du flux sanguin hépatique, de l'activité enzymatique des cytochromes induisent une baisse de l'effet de premier passage hépatique provoquant une augmentation de la biodisponibilité de certaines molécules (exemples : propranolol, labétalol) et une diminution du métabolisme des prodrogues (exemples : énalapril, perindopril). Ces mécanismes résultent également en une diminution de la métabolisation hépatique et donc de la clairance hépatique.

Des phénomènes similaires sont observés au niveau néphrologique avec la réduction physiologique du nombre de néphrons et du débit sanguin local provoquant une baisse de la clairance rénale et donc une diminution de l'excrétion rénale des drogues hydrosolubles.

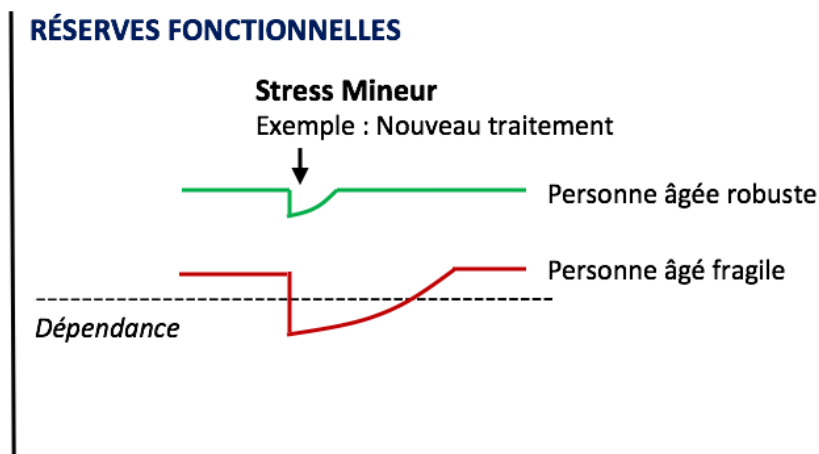
Le manque d'essai clinique chez le sujet âgé est une problématique connue (24). Or l'impact du vieillissement physiologique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du sujet âgé est majeur. Ces effets s'additionnent aux modifications provoquées par des pathologies coexistantes, ainsi qu'aux interactions médicamenteuses induites par la polymédication, le tout majorant le risque iatrogène (12).

### c. La fragilité

La fragilité est une diminution des réserves fonctionnelles, entraînant une réduction des capacités à gérer un stress mineur (25,26). Elle survient au cours du vieillissement, mais l'avancée en âge n'implique pas obligatoirement la survenue de celle-ci. C'est un phénomène multidimensionnel complexe qui ne se limite pas seulement à la sphère physique. Les fragilités cognitives, psychologiques et sociales sont également associées avec une hétérogénéité interindividuelle importante (27). La fragilité s'intègre dans un continuum temporel : elle est considérée comme l'antichambre de la dépendance (28), mais une réversibilité de cette évolution est possible, ouvrant la voie de la prévention (29).

Ce concept est modélisé dans la figure n°1 selon Clegg et all (25) :

**FIGURE N°1 : MODELISATION DU CONCEPT DE FRAGILITE SELON CLEGG ET ALL**



La fragilité induit des répercussions considérables pour le sujet âgé (27) entraînant une hausse des recours aux urgences, des hospitalisations (30) et des entrées en institution. La qualité de vie en est altérée (31). En effet, elle est associée à un risque majoré de dépendance fonctionnelle, de chutes (32), de démence (33), de confusion, et de mortalité.

La polymédication et les prescriptions médicamenteuses inappropriées, plus particulièrement l'utilisation des traitements anticholinergiques et sédatifs, semblent majorer l'incidence de la fragilité (34,35).

## 2. Polymédication

La polymédication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Dans la littérature, de nombreuses définitions sont utilisées, mais il n'existe pas de consensus formel sur un seuil pour définir la polymédication (36). Le seuil de plus de 5 médicaments administrés par jour est le plus souvent utilisé dans les études. C'est également la définition retenue en France par l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé) (37).

Cependant, la définition de la polymédication ne prend pas en compte la pertinence de la prescription. Et bien que la polymédication soit le plus souvent légitime, conséquence de situations médicales complexes impliquant de nombreuses pathologies, celle-ci peut, à l'inverse, devenir dangereuse lorsque les médicaments sont prescrits de manière inappropriée. Les prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI) ne sont pas sans conséquences sur la qualité de vie des patients âgés ambulatoires (13). En effet, il existe un lien entre les PMI et l'augmentation des effets indésirables médicamenteux, des passages aux urgences et des hospitalisations. La dépendance fonctionnelle des patients âgés est également impactée, mais la relation avec la mortalité n'est pas établie.

C'est dans ce contexte, que la polymédication est devenue un enjeu majeur de qualité et de pertinence des soins et que la notion de prescription médicamenteuse inappropriée est apparue (12).

### 3. Prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI)

#### a. Le concept

La qualité d'une prescription médicamenteuse ne peut être définie par le seul nombre de molécules qu'elle comporte. Le concept de PMI est intéressant et innovant. Il étudie plusieurs facteurs à prendre en compte pour justifier de la qualité d'une ordonnance (12) :

- La sur-prescription ou excès : lorsqu'un traitement est prescrit en l'absence d'indication démontrée, ou lorsque la balance bénéfice-risque est défavorable soit de façon isolée, soit par interaction avec d'autres traitements prescrits.
- Le mésusage : lorsqu'un traitement est indiqué mais que la posologie et/ou la durée de prescription est inadéquate.
- La sous-prescription ou omission : lorsqu'un médicament est omis alors que celui-ci présente une balance bénéfice-risque favorable.

Ce dernier point concernant la sous-prescription est une notion plus récente et les médecins semblent y être moins sensibilisés (38).

b. Les outils disponibles pour améliorer la PMI

De nombreux outils permettant d'évaluer la qualité et la sécurité des prescriptions médicamenteuses ont été développés. En 2018, 36 outils étaient comptabilisés dans le monde, mais de contenu hétérogène (39).

En France, les plus utilisés sont les critères de Beers, développés aux États-Unis en 1991 et régulièrement mis à jour, la liste de Laroche pour les plus de 75 ans et les critères STOPP/START.

Les critères de Beers ont plusieurs limites. D'une part ils ne détectent pas les PMI par omission. D'autre part, un certain nombre des critères étudiés concernent des médicaments non commercialisés en France et dont l'extrapolation des recommandations aux molécules françaises est difficile. Quant à la liste de Laroche, ses performances pour détecter les prescriptions pourvoyeuses d'effets secondaires ne sont pas établies en ambulatoire (40).

c. L'outil STOPP/START

L'outil STOPP/START a été créé en Irlande en 2008, et est un outil de détection de la PMI (41). La particularité de cet outil, est qu'il détecte également les ordonnances inappropriées par omission de traitement (critères START).

Cette 1<sup>ère</sup> version du STOPP/START avait démontré sa capacité à diminuer les PMI et à réduire la morbidité (42,43). En plus d'avoir une excellente reproductibilité inter-opérateur, l'utilisation de cet outil a été validée en France et s'est révélée pertinente en consultation de médecine générale (16,44).

Une seconde version a été développée en 2014, secondairement adaptée en langue française (16). Elle est constituée de 115 critères : 81 critères STOPP et 43 critères START, classés selon les grands systèmes physiologiques. Cette 2<sup>ème</sup> version de l'outil est plus performante en terme de sensibilité que la 1<sup>ère</sup> version, elle détecte davantage les PMI responsables d'hospitalisations évitables (18,21). Ces critères sont prédictifs d'hospitalisation et de mortalité en ambulatoire (20).

a. Définition

Les psychotropes sont une famille de molécules qui modifient le psychisme et le comportement en interagissant avec le système nerveux central.

Il existe de nombreuses sous-classes, auxquelles appartiennent :

- Les anxiolytiques, majoritairement constitués par la classe des benzodiazépines et apparentés. Ils ont des propriétés anxiolytiques, sédatives, amnésiantes, myorelaxantes et anti-convulsivantes.
- Les antidépresseurs, représentés par les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et les autres molécules (mirtazapine, miansérine).
- Les neuroleptiques classés comme antipsychotiques de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération.

b. Un cas particulier : celui des médicaments anticholinergiques

Ces médicaments sont utilisés dans des situations médicales variées : pathologies obstructives pulmonaires, anxiété, insomnie, incontinence urinaire, allergies, dépression ... Certaines de ces molécules ont une activité anticholinergique connue, voire dans certaines situations, recherchée. D'autres, à l'instar de la paroxétine, ont des propriétés anticholinergiques masquées, souvent méconnues des prescripteurs et pouvant être dangereuses.

Ils proviennent de classes thérapeutiques différentes mais ont comme point commun un mécanisme d'action anticholinergique. Ce dernier est provoqué par le blocage des récepteurs cholinergiques périphériques, occasionnant un cortège d'effets indésirables potentiels, à savoir : sécheresse buccale, dysurie, rétention aiguë d'urine, constipation, mydriase et troubles de l'accommodation, troubles de la conduction cardiaque, confusion et agitation...

En France, en 2015, 33,2 % des patients de plus de 65 ans prenaient un médicament anticholinergique (45). De par sa fragilité, le sujet âgé est particulièrement vulnérable à ces molécules et on observe des conséquences non négligeables dans cette tranche de la population : déclin fonctionnel, chutes, hospitalisations et même mortalité (46). Un lien avec l'apparition de troubles cognitifs est également suggéré (47).

De nombreuses échelles d'activité anticholinergiques sont disponibles (par exemple la liste de Laroche (48), l'échelle d'imprégnation anticholinergique (49), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques aussi appelée «Anticholinergic Cognitive Burden Scale»(46)) mais aucun référentiel standardisé ne permet d'identifier l'ensemble de ces molécules (46).

### c. Consommation des psychotropes en France

En 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) estimait dans son rapport intitulé « Améliorer la prescription de psychotropes chez le sujet âgé » qu'une personne sur deux de plus de 70 ans faisait usage de psychotropes en France et que 20 % des personnes âgées consommaient de façon chronique des hypnotiques ou des anxiolytiques (50). Une étude française réalisée en 2011 révèle que 37,9 % des patients de plus de 65 ans consommaient annuellement des psychotropes (22). Les anxiolytiques étaient au premier plan (23,5 %), suivis des hypnotiques (15,9 %) puis des antidépresseurs (15,4 %). L'augmentation de la consommation de benzodiazépines avec l'âge est confirmée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). En 2015, la prévalence de prescription était maximale pour les femmes âgées de 80 ans et plus (38,3 %) (51).

Le prescripteur à l'origine de la prescription de psychotropes était un médecin généraliste dans plus de 80 % des cas (22,51).

### d. Quelles conséquences chez le sujet âgé ?

Le terme « psychotrope » est utilisé pour des médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques. Ainsi, leurs effets sur la population âgée sont hétérogènes. Cependant, leur utilisation est associée à un risque commun : l'augmentation des chutes, avec toutes les conséquences qui en découlent (15).

#### *Benzodiazépines & apparentés*

Les benzodiazépines et apparentés ont pour effet secondaires principaux : la sédation, les troubles mnésiques aigus, la dépendance psychique et physique, la dépression respiratoire et les troubles du comportement paradoxaux. Elles interagissent avec la cimétidine (augmentation de la somnolence) et avec la clozapine où un risque accru de collapsus cardio-respiratoire existe.

En pratique, les complications pour les patients âgés se traduisent par une augmentation des chutes et de la confusion iatrogène (14,15,52), une majoration du recours aux urgences et des hospitalisations (53), une aggravation du déclin fonctionnel (54), et une hausse du risque de mortalité (55). De plus, la consommation chronique de benzodiazépines est statistiquement associée à une augmentation du risque d'apparition de troubles cognitifs (56–58). A ce jour, le lien de causalité entre ces deux facteurs n'a pas été clairement établi mais il existe cependant suffisamment d'éléments pour recommander d'utiliser ces molécules avec prudence.

### *Antidépresseurs*

Chaque classe d'antidépresseur a son cortège d'effets secondaires, dont les principaux sont :

- pour les antidépresseurs tricycliques : tremblements, dysarthrie, convulsions, hypotension orthostatique, troubles sexuels, syndrome atropinique...
- pour les ISRS : hyponatrémie, nausées, constipation, insomnie, céphalées, troubles sexuels, syndrome sérotoninergique...
- pour les IRSNa : ils sont superposables à ceux des ISRS avec en plus la somnolence, et l'hypertension artérielle.

Il ressort des études sur la iatrogénie des antidépresseurs en population âgée que les ISRS sont les mieux tolérés, au détriment des IRSNa et des antidépresseurs tricycliques (59).

### *Neuroleptiques*

Les neuroleptiques ont de nombreux effets indésirables, tels que : convulsions, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives, sédation, hyperprolactinémie, syndrome malin des neuroleptiques, allongement de l'espace QT avec risque de torsades de pointe et de mort subite. Des effets métaboliques à type de diabète et de prise de poids sont également présents pour les neuroleptiques les plus récents. De façon exceptionnelle, des cas d'agranulocytose ont été décrits lors de l'utilisation de la clozapine.

En terme de conséquences pour le sujet âgé, l'usage des neuroleptiques induit un sur-risque de chutes et de mortalité (15,60). Le risque d'accident vasculaire cérébral est multiplié par trois avec la rispéridone dans une revue de la Cochrane (61).



## 5. Le syndrome dépressif chez le sujet âgé

Le patient âgé n'est pas un patient comme les autres. Il présente une symptomatologie clinique différente de la population générale, parfois trompeuse. Le syndrome dépressif en est un exemple.

En population âgée, la fréquence des symptômes dépressifs invalidants est estimée à plus de 10 % (62). Mais la prévalence du syndrome dépressif caractérisé tel que défini dans le DSM-V ou la CIM-10 n'est que de 1 à 4 % (62). En effet, les pathologies psychiatriques, dont la dépression, ne sont diagnostiquées que dans environ 50 % des cas en médecine générale ambulatoire (63).

Les définitions décrites dans le DSM-V ou la CIM-10, très largement utilisées chez les sujets jeunes, ne sont pas adaptées au sujet âgé, a fortiori avec des troubles cognitifs, car elles ne prennent pas en compte les spécificités sémiologiques du sujet âgé.

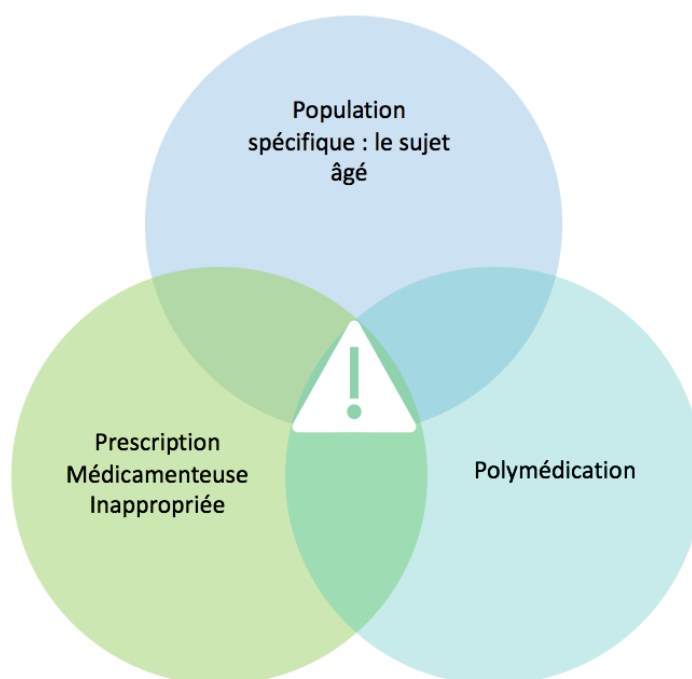
Ce polymorphisme clinique de la dépression peut être trompeur car non spécifique. Plaintes somatiques multiples et récurrentes, syndrome douloureux inexplicable, troubles ou plaintes cognitives, anxiété, plainte de solitude jusqu'alors bien vécue, installation tardive d'une dépendance à l'alcool, amaigrissement, troubles du comportement... font partie des symptômes fréquemment observés chez le sujet âgé dépressif et rendent le diagnostic de dépression difficile.

C'est la raison pour laquelle des échelles spécifiques ont été développées, la plus utilisée est le Geriatric Depression Scale (GDS). Des versions courtes existent sous forme de 4, 10 ou 15 items contre 30 pour la version longue. Cette échelle est validée en ambulatoire (64), pour des patients de plus de 60 ans, quels que soient l'état de santé et les capacités cognitives. Le GDS 15 items a de bonnes performances, avec une sensibilité en utilisation ambulatoire de 89 % et une spécificité de 83 % (65).

## 6. La triade iatrogénique

C'est dans ce contexte de triade iatrogénique, présentée dans la figure n°2, impliquant une population particulière et fragile, la polymédication et les prescriptions inappropriées, qu'il convient de mieux prescrire les psychotropes. L'objectif final est de réduire les événements indésirables médicamenteux et la morbi-mortalité associée, ainsi que d'améliorer la qualité de vie des patients âgés.

**FIGURE N°2 : TRIADE IATROGENIQUE**



## MATERIEL ET METHODES

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1. Type d'étude

Ce travail de recherche a consisté en une étude observationnelle descriptive, multicentrique, et portant sur les pratiques professionnelles.

### 2. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée dans plusieurs cabinets de médecine générale du département de la Haute-Savoie (74), où deux internes doctorantes de la faculté de médecine de Grenoble, en dernière année du 3ème cycle des études médicales, ont réalisé leur stage ambulatoire en soins primaires en autonomie supervisée.

La première interne appelée « Interne M » exerçait dans une maison de santé située dans la vallée de l'Arve, dénommée « Centre M ». La seconde interne appelée « Interne C » était accueillie dans un cabinet de groupe situé dans le bassin annécien, dénommé « Centre C ».

### 3. Population étudiée

L'étude concernait les patients de 65 ans et plus, vus en consultation de médecine générale ou en visite à domicile dans le cadre de leur renouvellement d'ordonnance.

### 4. Objectifs et Critères de jugement

#### a. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, en médecine générale, la prévalence d'ordonnances inappropriées, concernant la prescription de psychotropes au sein de la population de plus de 65 ans, selon l'outil d'aide à la prescription STOPP/START version 2.

#### b. Critère de jugement principal

Il s'agit du nombre de patients dont l'ordonnance est inappropriée parmi l'ensemble des ordonnances analysées, c'est-à-dire qu'elle présente au moins un critère STOPP et/ou un critère START concernant les psychotropes prescrits.

Une version de cet outil, adaptée aux récentes recommandations françaises et aux enjeux de la iatrogénie, a été constituée (cf. Annexe 1). Les critères STOPP et START faisant référence aux psychotropes, à leurs conséquences (chutes), ainsi que les critères se référant aux anticholinergiques ont été retenus. Le critère START préconisant l'introduction d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en présence d'une maladie d'Alzheimer de stade léger à modéré ou d'une maladie à corps de Lewy n'a pas été pris en compte. Le rapport bénéfice/risque et le service médical rendu de cette classe médicamenteuse ayant été jugés insuffisants par la Haute Autorité de Santé, son déremboursement par la sécurité sociale est effectif depuis 2018.

#### c. Objectifs secondaires

La prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes a été étudiée selon : les différents sous-groupes d'âge, les principales comorbidités constatées, le sexe, et le nombre de principes actifs présents sur l'ordonnance.

## 5. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Afin d'être éligibles, les patients devaient valider les critères suivants :

- être âgés de 65 ans ou plus,
- être reçus en consultation au cabinet médical ou en visite à domicile,
- et avoir comme motif de recours le souhait de renouveler leur ordonnance.

Les ordonnances des patients vivants en institution ainsi que celles renouvelées sans la présence physique du patient n'ont pas été incluses dans l'étude.

## 6. Aspects éthiques et légaux

Ce travail de recherche est conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Le protocole de l'étude a été validé par le Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Grenoble le 24 septembre 2019. Il a été soumis à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, laquelle a émis un avis favorable à sa mise en œuvre le 11 octobre 2019.

Les patients présentant les critères d'inclusion ont bénéficié d'une double information orale et écrite concernant l'étude, avec la remise d'une fiche d'information. La recherche de leur non-opposition orale était nécessaire. Toutes les données recueillies ont été anonymisées. Les patients ont été informés de la possibilité d'accéder, de modifier leurs données, et de se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice.

## 7. Recueil de données

### a. Données recueillies

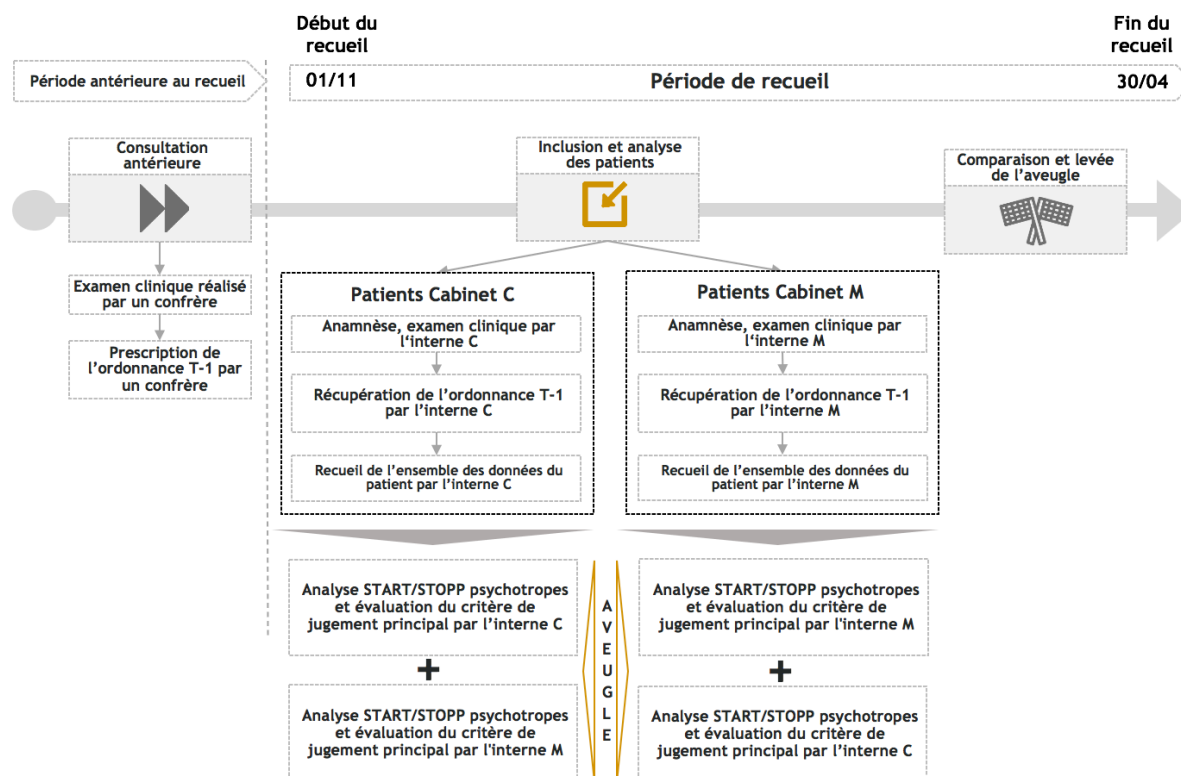
La figure n°3 résume la chronologie du recueil de données.

Il s'est déroulé sur une période de 6 mois, du lundi 4 novembre 2019 au jeudi 30 avril 2020. Durant cette période, chaque interne réalisait des consultations ou des visites à domicile au sein de son cabinet de rattachement respectif, et incluait les patients éligibles. Chaque dossier médical a été analysé dans son ensemble depuis le logiciel métier pour obtenir une vision globale du patient. Les deux internes avaient accès à l'ensemble des logiciels métiers utilisés, c'est-à-dire celui du centre M et du centre C. Les antécédents, traitements médicamenteux en cours, résultats des examens complémentaires, compte-rendus de consultations spécialisées, anamnèses et examens cliniques ont été étudiés.

Secondairement, les éléments suivants ont été extraits afin de compléter un fichier Excel sécurisé (cf. Annexe 2) :

- tous les antécédents médicaux-chirurgicaux passifs et actifs,
- les traitements chroniques (plus de 4 semaines) présents sur l'ordonnance antérieure à la consultation d'inclusion. Une polymédication était définie par la présence de 5 principes actifs ou plus sur l'ordonnance.
- la biologie la plus récente avec la recherche systématique de la clairance rénale et de la natrémie.

**FIGURE N°3 : CHRONOLOGIE DU RECUEIL DE DONNÉES ET ÉVALUATION DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL**



Pour favoriser la reproductibilité inter-opérateur tout au long du recueil, une trame de consultation et une liste de définitions communes ont été réalisées en amont de l'étude (cf. Annexe 3). Une attention toute particulière a été portée sur l'existence :

- de troubles du sommeil définis par des difficultés d'endormissement, des difficultés à maintenir le sommeil, des réveils nocturnes multiples ou des réveils matinaux précoces avec impossibilité de se rendormir (66).
- d'un syndrome dépressif caractérisé ou d'un syndrome anxieux selon le DSM-V (67,68). En cas de signes d'appel (tristesse, plainte médicale récurrente, plainte anxieuse, plainte mnésique, difficultés de concentration, insomnie, anorexie, amaigrissement, asthénie, aboulie, irritabilité, changement de comportement ...), un dépistage avec le mini-GDS a été réalisé, éventuellement complété en fonction des résultats par un GDS 15 items.

- de troubles cognitifs définis selon le Mini DSM-V (69). En cas de suspicion clinique, l'interne proposait une re-convocation pour réaliser des tests de dépistage (MMS, test de l'Horloge, 15 mots de Rey, MoCA selon les habitudes de chaque centre).

#### b. Définition des médicaments ayant une activité anticholinergique

Afin de standardiser le recueil des données, une liste de médicaments considérés comme ayant une activité anticholinergique a été établie en amont (cf. Annexe 4), la liste proposée par l'outil STOPP/START n'étant pas exhaustive.

Lors de la constitution de cette liste, une problématique a été soulevée : celle de la divergence de molécules décrites entre les différentes sources consultées (46) et la présence dans certains cas de molécules non commercialisées en France. Les molécules sélectionnées dans cette étude étaient celles qui possédaient une forte activité anticholinergique (score supérieur ou égal à 2) et qui étaient citées dans au moins deux des listes ci-après : la liste de Laroche (48), l'échelle d'imprégnation anticholinergique (49), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques aussi appelée « Anticholinergic Cognitive Burden Scale » (46).

L'avis concerté de deux médecins gériatres praticiens hospitaliers a été sollicité pour statuer sur l'activité anticholinergique des molécules controversées.

## 8. Mesure du critère de jugement principal

#### a. Première évaluation du critère de jugement

Une fois le recueil des données terminé, l'interne ayant effectué la consultation d'inclusion concluait au caractère « approprié » ou « inapproprié » de l'ordonnance étudiée selon les critères STOPP/START concernant les psychotropes.

Pour chaque patient, l'interne faisait correspondre la liste des antécédents retrouvés dans le logiciel métier, avec la liste des médicaments prescrits sur l'ordonnance analysée. Tout traitement psychotrope faisait l'objet d'une recherche de critère théorique d'arrêt STOPP.

De la même façon, chaque antécédent neuropsychologique faisait l'objet d'une recherche d'indication théorique à débiter un traitement psychotrope : critère START.

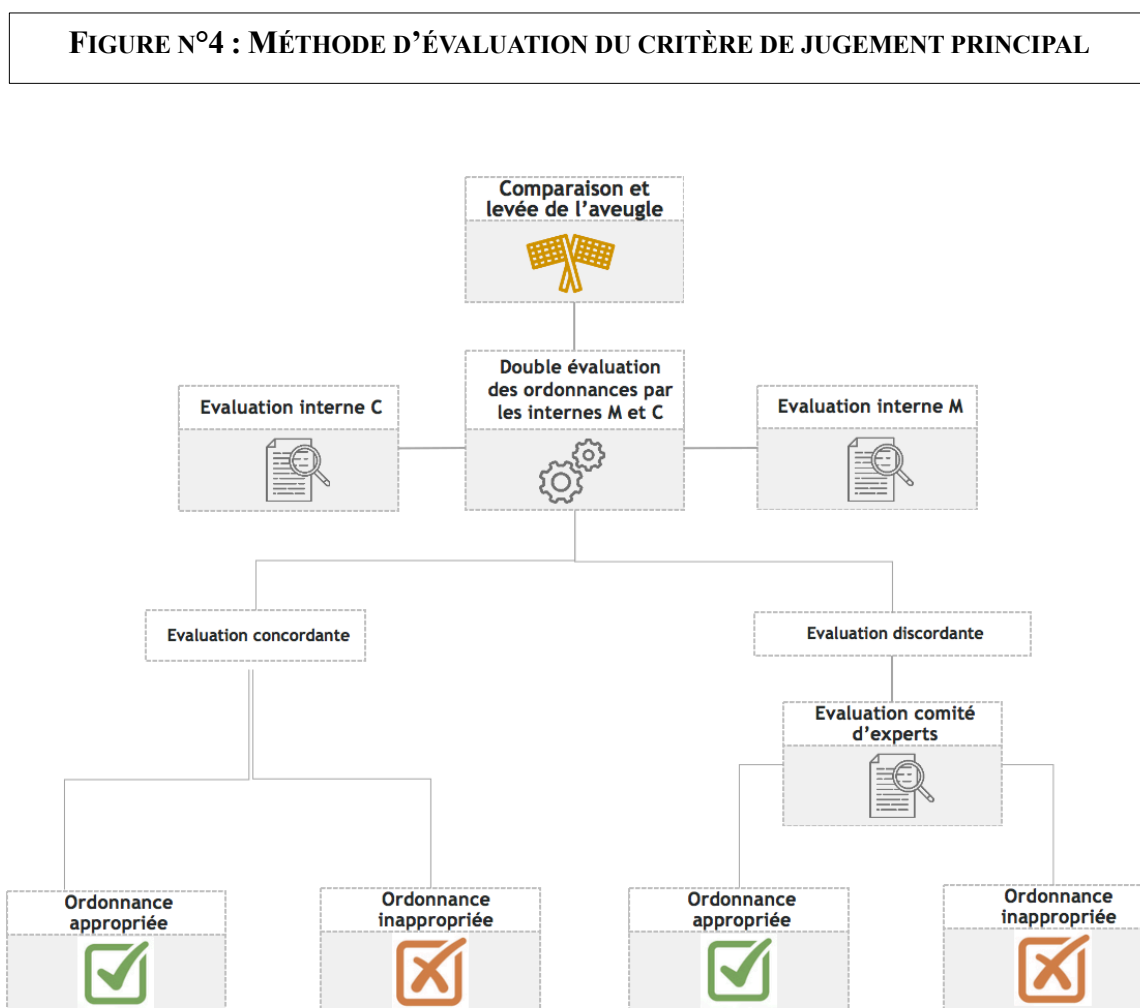


b. Seconde évaluation du critère de jugement

Une fois cette première étape terminée, l'autre interne effectuait un second recueil de données et une seconde évaluation du critère de jugement principal pour les patients inclus par son binôme. Cette seconde évaluation était réalisée selon les mêmes modalités que celles décrites au paragraphe ci-dessus mais en aveugle des conclusions de l'évaluation initiale.

Cependant, en l'absence du patient, l'interne qui effectuait cette seconde évaluation a dû utiliser les éléments anamnestiques et cliniques recueillis par son binôme et accessibles dans le logiciel métier.

La figure n°4 présente une synthèse de la méthodologie de l'étude :



Au décours de cette double évaluation, les deux internes se sont réunies pour lever l'aveugle et comparer leurs conclusions respectives.

En cas d'évaluation concordante entre les internes M et C, l'ordonnance était classée soit en ordonnance appropriée, soit en ordonnance inappropriée.

En cas de discordance, l'ordonnance était qualifiée de « pertinence douteuse », et le dossier concerné était alors présenté aux deux médecins gériatres praticiens hospitaliers référents qui ont statué définitivement sur le caractère approprié ou inapproprié de l'ordonnance en question. Cette évaluation par ces deux spécialistes s'est effectuée en aveugle des conclusions obtenues par les internes M et C.

## 9. Calcul du nombre de sujet et analyse statistique

Le calcul du nombre de sujet n'était pas nécessaire compte tenu de la nature descriptive de cette étude. En revanche, pour permettre une analyse statistique selon la loi normale, et un intervalle de confiance raisonnable, un nombre minimal de 200 ordonnances était souhaité. Il était estimé qu'à deux internes, incluant en moyenne trois patients par jour, travaillant quatre jours par semaine pendant six mois, il serait possible d'atteindre 288 ordonnances.

Pour ne pas majorer le risque alpha lié à la multiplication des tests statistiques, les comorbidités ayant fait l'objet d'une analyse secondaire ont été présélectionnées, et limitées aux plus fréquentes et aux plus graves.

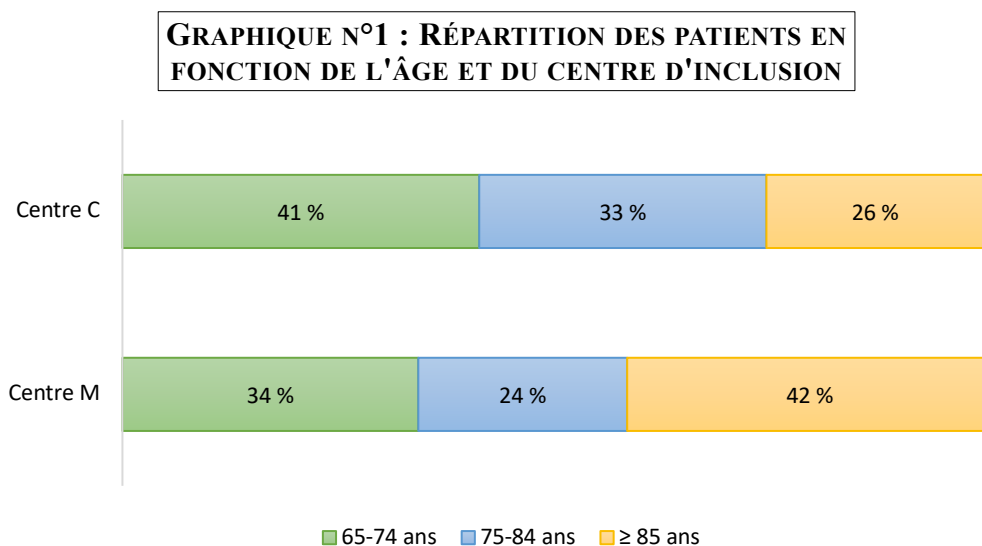
La méthode de Wald a été utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance de la prévalence, en considérant un risque alpha à 5 %. Les analyses statistiques ont été réalisées par un médecin statisticien de santé publique indépendant, à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 26 ®, par la méthode du Khi2. Une p-value inférieure à 5 % était considérée comme significative.

## RESULTATS

## 1. Caractéristiques de la population

Dans cette étude 220 patients ont été inclus et analysés entre le 1<sup>er</sup> novembre 2019 et le 7 avril 2020. Aucun patient n'a retiré son consentement pendant l'étude. La majorité des patients provenait du centre M : 157 patients (71 %) versus 63 patients (29 %) pour le centre C. L'échantillon était composé de 122 femmes (55 %), réparties de manière homogène entre les deux centres, sans différence significative observée. La moyenne d'âge des patients inclus était de 79,4 ans  $\pm$  8,6 ans [65 ans – 99 ans] : 80 ans pour le centre M contre 78 ans pour le centre C.

41 % des patients provenant du centre C étaient âgés de 65 à 74 ans. La tranche d'âge des 85 ans et plus représentait 42 % des patients inclus dans le centre M. A l'inverse, dans le centre C cette classe d'âge était minoritaire (26 %) ( $p = 0,058$ ). La répartition des patients en fonction de l'âge et du cabinet d'inclusion est présentée dans le graphique n°1.

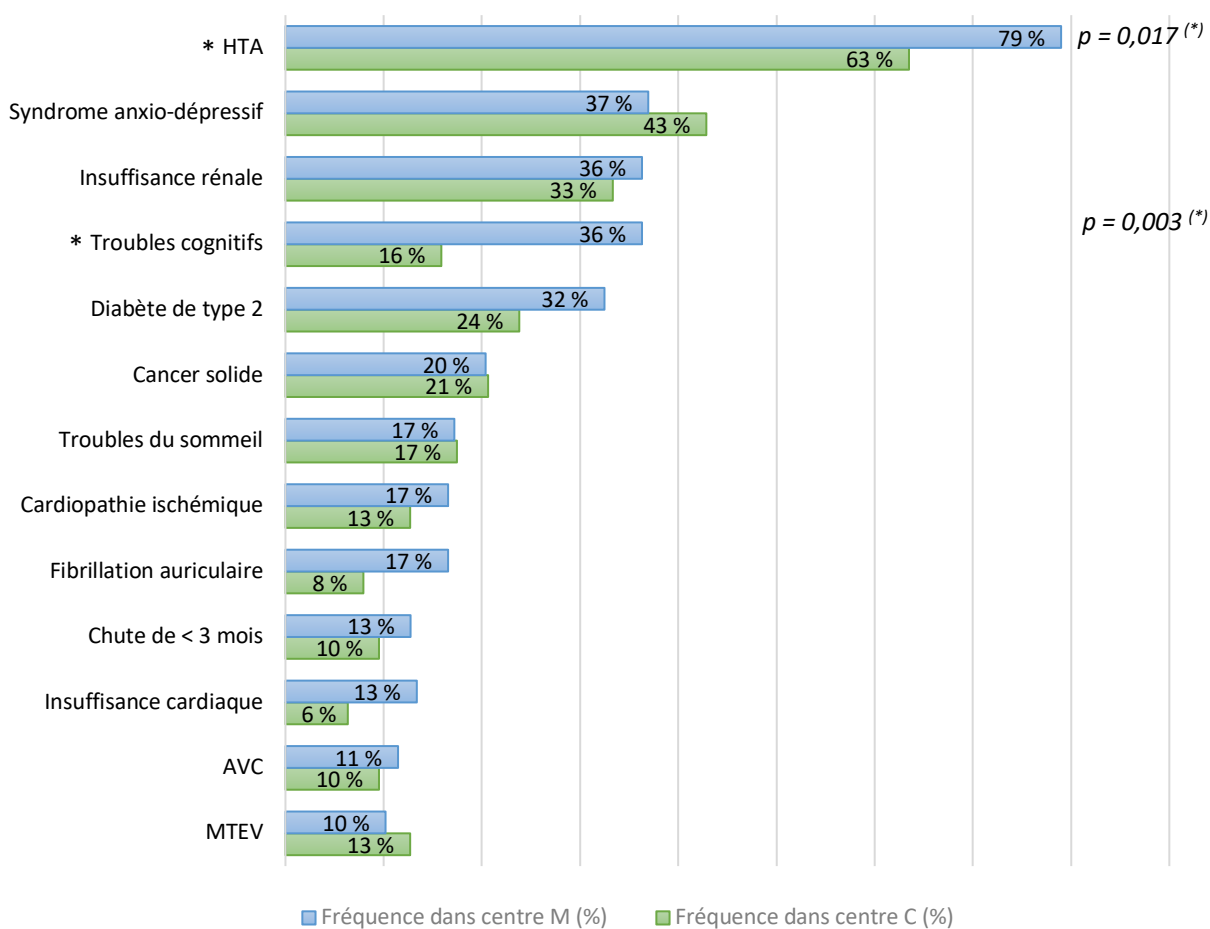


Les patients étaient répartis de la manière suivante :

- 80 patients avaient entre 65 et 74 ans, soit 37 % de l'échantillon,
- 58 patients avaient entre 75 et 84 ans, soit 26 % de l'échantillon,
- 82 patients avaient 85 ans ou plus, soit 37 % de l'échantillon.

Les antécédents les plus fréquemment observés dans la population étudiée sont présentés dans le graphique n°2.

**GRAPHIQUE N°2 : COMPARAISON DE LA PRÉVALENCE DES ANTÉCÉDENTS OBSERVÉS ENTRE LES CENTRES**



Les antécédents observés entre les centres M et C étaient répartis de manière homogène entre les deux centres d'inclusion dans la très grande majorité des cas. Des différences statistiquement significatives entre les deux centres ont été observées pour les antécédents d'hypertension artérielle (HTA) et de troubles cognitifs : ils étaient davantage représentés dans le centre M, respectivement 79 % et 36 % contre 63 % et 16 % dans le centre C ( $p = 0,017$  pour l'HTA et  $p = 0,003$  pour les troubles cognitifs).

Le tableau n°1 résume les prévalences des principales comorbidités observées dans la population de l'étude.

<b>TABLEAU N°1 : PREVALENCE DES PRINCIPALES COMORBIDITES OBSERVEES</b>	
<b>Principaux antécédents</b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>HTA</b>	74 %
<b>Syndrome anxio-dépressif</b>	39 %
<b>Insuffisance rénale</b>	35 %
<b>Troubles cognitifs</b>	30 %
<b>Diabète de type 2</b>	30 %
<b>Cancer solide</b>	20 %
<b>Troubles du sommeil</b>	17 %
<b>Cardiopathie ischémique</b>	15 %
<b>Fibrillation auriculaire</b>	14 %
<b>Chute de &lt; de 3 mois</b>	12 %
<b>Insuffisance cardiaque</b>	11 %
<b>AVC</b>	11 %
<b>MTEV</b>	11 %

Les autres antécédents neuropsychiatriques dont l'effectif était trop faible pour faire l'objet de calculs statistiques sont présentés dans le tableau n°2.

<b>TABLEAU N°2 : AUTRES ANTECEDENTS NEUROPSYCHIATRIQUES OBSERVES</b>					
<b>Antécédent dans la population étudiée</b>	<b>Maladie de Parkinson</b>	<b>Psychose</b>	<b>Trouble bipolaire</b>	<b>Syndrome de Korsakoff</b>	<b>Population totale</b>
<b>Effectif</b>	6	8	3	1	220
<b>Fréquence</b>	3 %	4 %	1 %	0,4 %	100 %

Les patients inclus présentaient en moyenne 9,5 antécédents (tous antécédents confondus)  $\pm$  4,7 [2 – 25], avec une augmentation croissante en fonction de l'âge :

- entre 65 et 74 ans, les patients avaient en moyenne 8 antécédents,
- entre 75 à 84 ans, les patients avaient en moyenne 9,4 antécédents,
- les patients de 85 ans ou plus avaient 11 antécédents en moyenne.

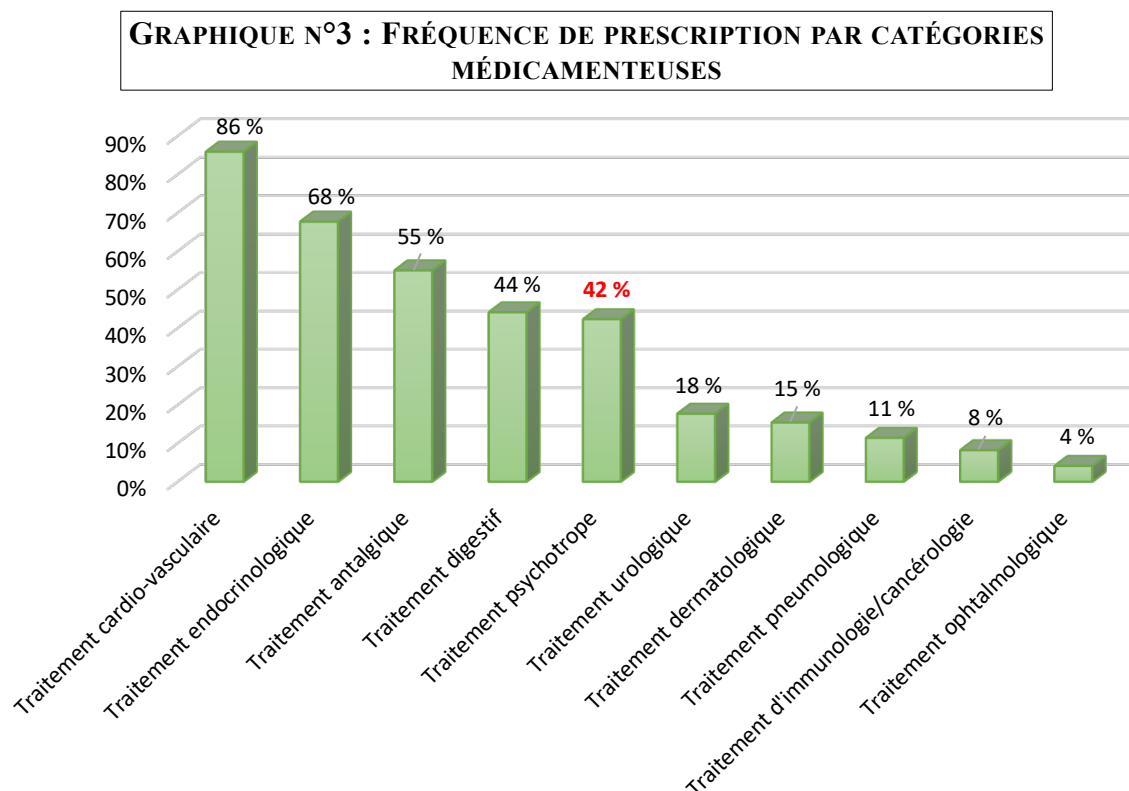
## 2. Caractéristiques des prescriptions médicamenteuses

220 ordonnances ont été étudiées ce qui représentait 1410 molécules analysées. Une ordonnance comportait en moyenne 6,4 molécules (écart type 3,4).

Une augmentation du nombre moyen de traitements et de la fréquence de polymédication était constatée avec l'avancée en âge (cf. Tableau n°3).

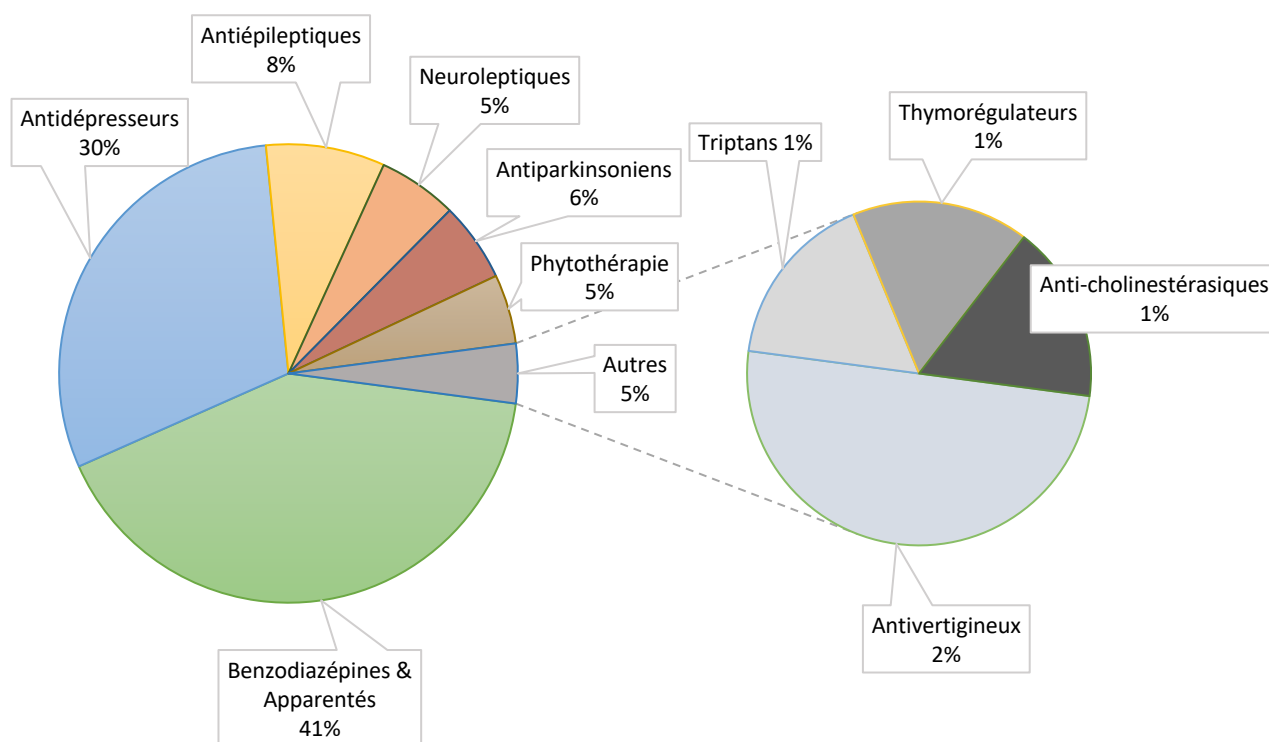
TABLEAU N°3 : CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS		
Âge	Nombre moyen de traitements	Polymédication (%)
65 - 74 ans	5,7	50 %
75 - 84 ans	6,4	65 %
≥ 85 ans	7,1	84 %

Les trois classes médicamenteuses les plus représentées étaient les traitements cardiologiques, les traitements endocrinologiques et les traitements antalgiques (cf. Graphique n°3).



Sur l'ensemble des ordonnances étudiées, 93 ordonnances soit 42 % comportaient au moins une molécule appartenant à la famille des psychotropes. 63 % des consommateurs de psychotropes étaient des femmes, de façon significative ( $p= 0,041$ ). Parmi les psychotropes, les benzodiazépines et les antidépresseurs étaient les deux classes les plus prescrites (cf. Graphique n°4).

**GRAPHIQUE N°4 : RÉPARTITION DES CLASSES THÉRAPEUTIQUES AU SEIN DES PSYCHOTROPES**



#### *Benzodiazépines et apparentés*

Une ordonnance sur quatre contenait au moins une benzodiazépine ou un hypnotique apparenté (zopiclone, zolpidem). 85 patients souffraient d'un syndrome anxiodépressif : 57 femmes et 28 hommes. Près de la moitié de ces patients (45%) était sous anxiolytique au long cours. Les effectifs des benzodiazépines et hypnotiques apparentés prescrits au long cours sont présentés dans le tableau n°4.



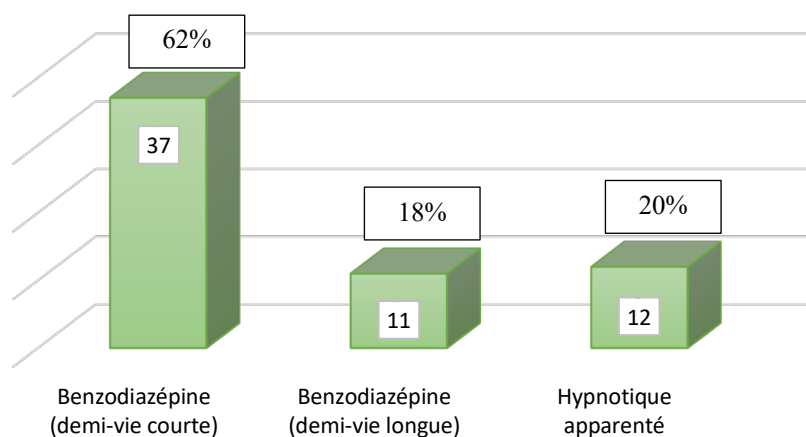
**TABLEAU N°4 : EFFECTIF DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES**

Molécules	Demi-vie	Effectif (%)
<b>Oxazépam</b>	Courte/Intermédiaire	19 (32 %)
<b>Lorazépam</b>	Courte/Intermédiaire	7 (12 %)
<b>Bromazépam</b>	Longue	7 (12 %)
<b>Zopiclone</b>	Hypnotique (courte)	7 (12 %)
<b>Alprazolam</b>	Courte/Intermédiaire	6 (10 %)
<b>Clotiazépam</b>	Courte	5 (8 %)
<b>Zolpidem</b>	Hypnotique (courte)	5 (8 %)
<b>Diazépam</b>	Longue	4 (7 %)

Parmi les patients qui consommaient des benzodiazépines ou apparentés :

- 82 % consommaient des molécules à demi-vie courte dont 20% étaient un hypnotique apparenté.
- 18 % consommaient des benzodiazépines à demi-vie longue : 4 patients étaient traités par du diazépam et 7 patients par du bromazépam (cf. Graphique n°5).

**GRAPHIQUE N°5 : EFFECTIF DES HYPNOTIQUES APPARENTÉS ET DES BENZODIAZÉPINES SELON LEUR DEMI-VIE**



Dans la population de l'étude, 85 patients (39 %) avaient un antécédent de syndrome anxiodépressif, mais moins de la moitié (45 %) était traitée par antidépresseur.

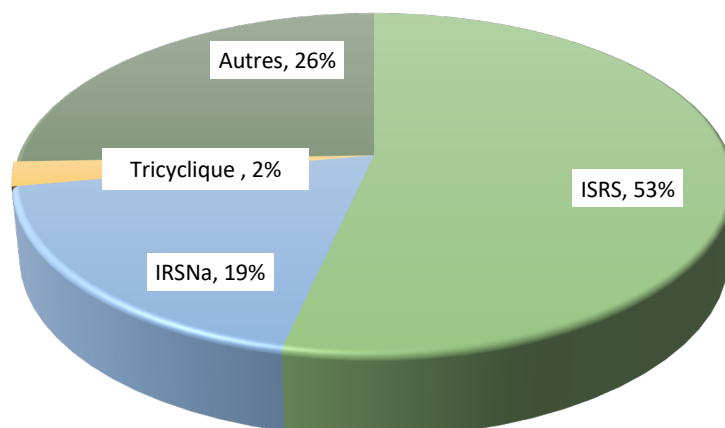
Près de 20% de l'échantillon total, soit 43 patients étaient sous antidépresseur. Pour 5 d'entre eux, aucun antécédent de syndrome anxiodépressif n'a été retrouvé.

Le tableau n°5 expose les effectifs des différentes classes d'antidépresseurs retrouvés :

<b>TABLEAU N°5 : EFFECTIF DES ANTIDEPRESSEURS</b>		
<b>Molécules</b>	<b>Classe médicamenteuse</b>	<b>Effectif (%)</b>
<b>Paroxétine</b>	ISRS	11 (26 %)
<b>Escitalopram</b>	ISRS	7 (16 %)
<b>Miansérine</b>	Autre	7 (16 %)
<b>Venlafaxine</b>	IRSNa	6 (14 %)
<b>Mirtazapine</b>	Autre	4 (9 %)
<b>Fluoxétine</b>	ISRS	3 (7 %)
<b>Duloxétine</b>	IRSNa	2 (5 %)
<b>Sertraline</b>	ISRS	2 (5 %)
<b>Amitriptyline</b>	Tricyclique	1 (2 %)

La classe d'antidépresseur la plus prescrite était les ISRS (53 %), avec comme chef de file la paroxétine. Les antidépresseurs, tels que la miansérine et la mirtazapine étaient retrouvés dans 26 % des cas. Les IRSNa arrivaient en 3<sup>ème</sup> position des antidépresseurs prescrits. Les antidépresseurs tricycliques étaient les moins représentés : seul 1 patient était traité par amitriptyline (cf. Graphique n°6).

**GRAPHIQUE N°6 : RÉPARTITION DES ANTIDÉPRESSEURS**



### *Neuroleptiques*

8 patients de cette étude étaient traités par un neuroleptique, dont 7 présentant des troubles cognitifs. Les trois générations de neuroleptiques étaient représentées (cf. Tableau n°6).

Environ 7 % de la population étudiée présentait des troubles du comportement.

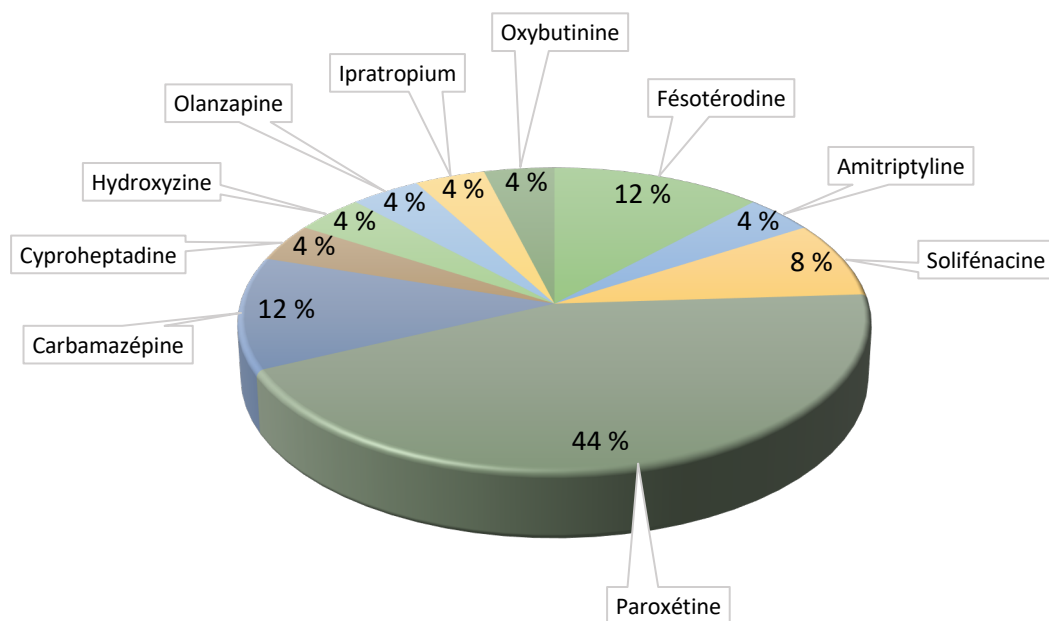
**TABLEAU N°6 : EFFECTIF DES NEUROLEPTIQUES**

Molécules	Classe médicamenteuse	Effectif (%)
<b>Risperidone</b>	2 <sup>ème</sup> génération	4 (50%)
<b>Halopéridol</b>	1 <sup>ère</sup> génération	2 (25%)
<b>Olanzapine</b>	1 <sup>ère</sup> génération	1 (12 %)
<b>Aripiprazole</b>	3 <sup>ème</sup> génération	1 (12 %)

### *Les anticholinergiques*

23 patients présentaient dans leur ordonnance au moins un médicament possédant une activité anticholinergique. La molécule anticholinergique la plus représentée était la paroxétine, retrouvée chez 11 patients, soit près de la moitié des anticholinergiques prescrits (cf. Graphique n°7). Les molécules prescrites spécifiquement pour leur activité anticholinergique (ipratropium, oxybutinine, fésotérodine, solifénacine) étaient minoritaires : 28 % contre 72 % pour les autres anticholinergiques retrouvés.

**GRAPHIQUE N°7 : MOLÉCULES ANTICHOLINÉGIQUES PRÉSENTES  
 DANS LES ORDONNANCES**



### 3. Résultat principal

Dans cette étude, 74 ordonnances sur les 220 analysées ont été jugées inappropriées selon les critères STOPP/START version 2 concernant les psychotropes.

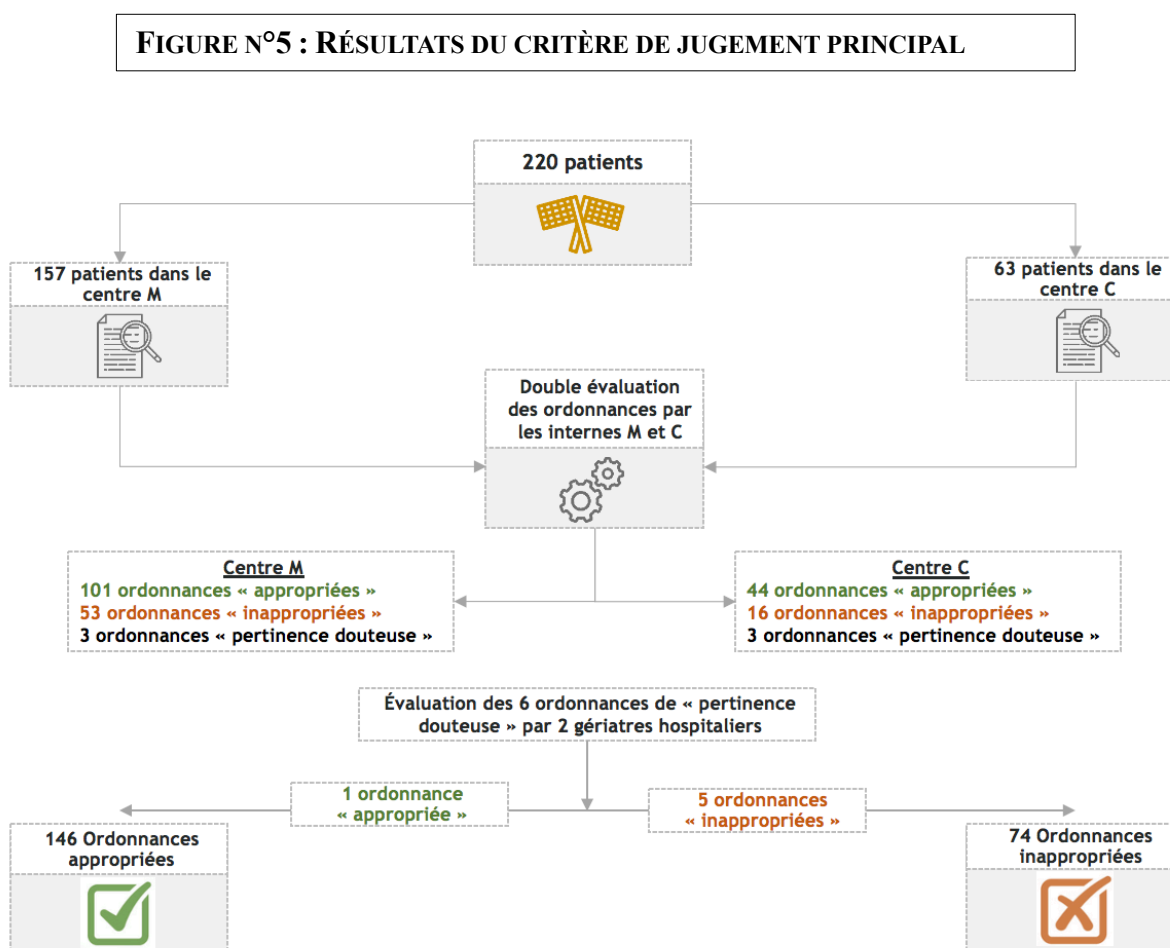
Ainsi, la prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes selon les critères STOPP/START version 2 chez les patients de 65 ans et plus, vus en cabinet de médecine générale en Haute-Savoie entre le 1<sup>er</sup> novembre 2019 et le 7 avril 2020 était de 33,6 % [IC 27,4 - 39,8].

Les ordonnances inappropriées étaient réparties de la manière suivante :

- présence d'un seul critère STOPP : 34 patients (46 %),
- présence d'un seul critère START : 8 patients (11 %),

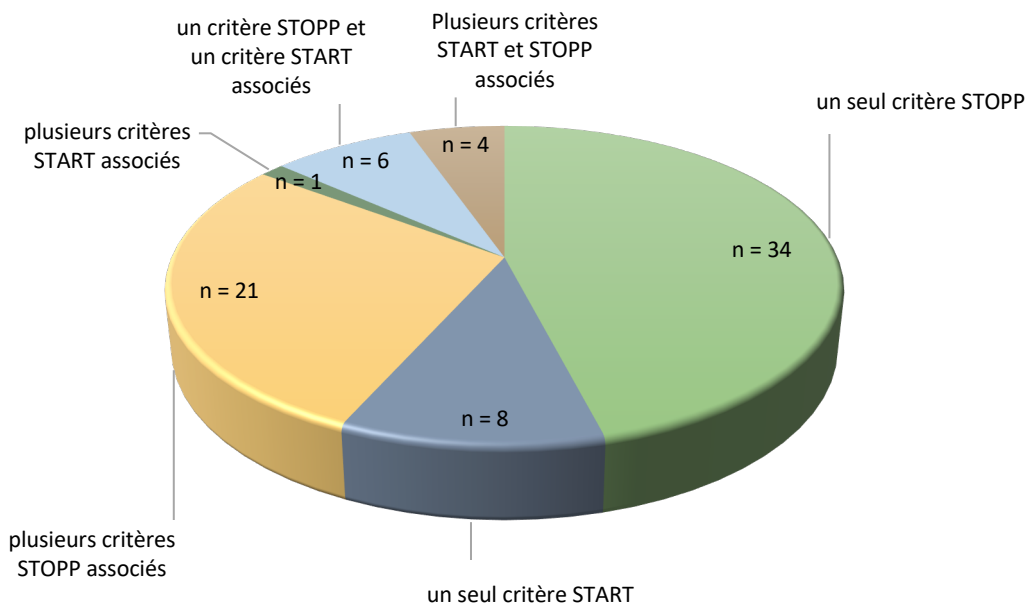
- présence de plus d'un critère STOPP : 21 patients (28 %),
- présence de plus d'un critère START : 1 patient (1 %),
- présence d'un seul critère START et d'un seul critère STOPP : 6 patients (8 %),
- présence de plus d'un critère START et plus d'un critère STOPP : 4 patients (6 %).

La figure n°5 présente les effectifs d'ordonnances inappropriées et appropriées après la double évaluation par les internes C et M et l'évaluation des ordonnances de pertinence douteuse par les deux médecins gériatres praticiens hospitaliers.



Le graphique n°8 illustre la répartition des 74 ordonnances inappropriées en psychotropes.

**GRAPHIQUE N°8 : RÉPARTITION DES ORDONNANCES INAPPROPRIÉES SELON LES CRITÈRES STOPP/START**



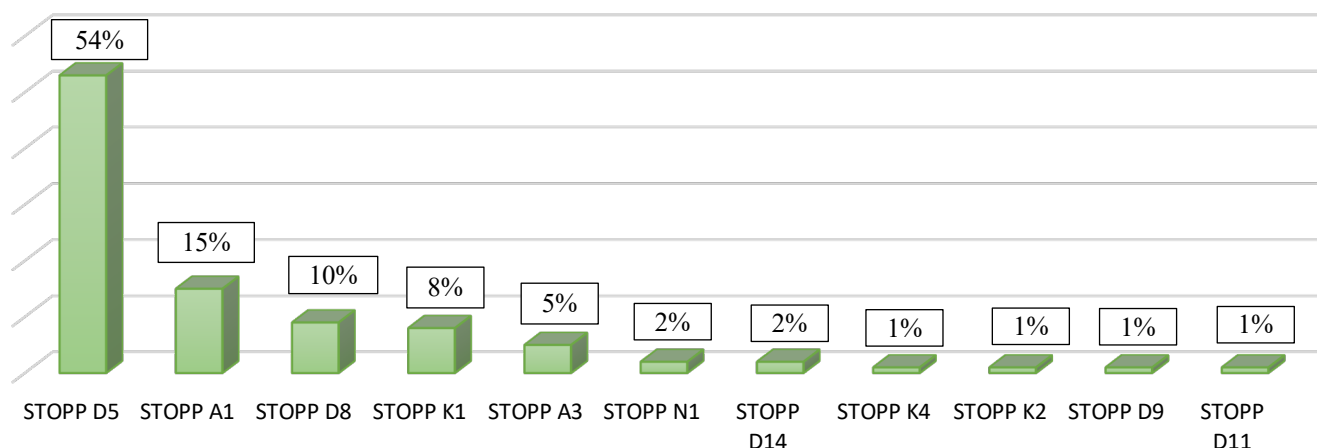
119 critères STOPP et START ont été retrouvés lors de l'analyse des 220 ordonnances. Les critères STOPP étaient majoritaires : 98 critères STOPP (soit 82 %) contre 21 pour les critères START (soit 18 %).

#### a. Ordonnances inappropriées selon les critères STOPP

Un total de 98 critères STOPP a été mis en évidence, ce qui correspondait à 82 % de l'ensemble des critères STOPP/START identifiés.

Le critère STOPP le plus fréquemment retrouvé, appelé « STOPP D5 », concernait la présence d'une benzodiazépine prescrite au long cours (toute demi-vie d'action confondue). Ce critère représentait plus de la moitié (54 %) des critères STOPP identifiés. Le critère « STOPP A1 » et le critère « STOPP D8 » arrivaient en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> position des critères STOPP les plus souvent observés avec respectivement 15 % et 9 % des effectifs (cf. Graphique n°9 et Tableau n°7).

**GRAPHIQUE N°9 : RÉPARTITION DE L'ENSEMBLE DES CRITÈRES STOPP ANALYSÉS**



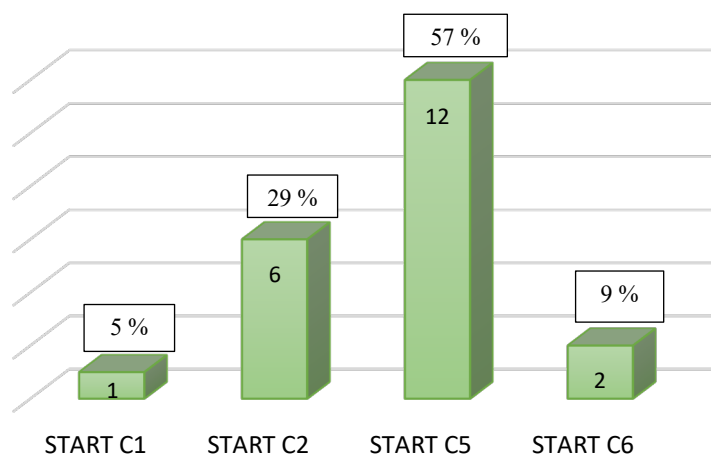
**TABLEAU N° 7 : DETAIL DE LA REPARTITION DES CRITERES STOPP**

Critères	Description brève du critère STOPP	Effectif (%)
<b>STOPP D5</b>	Benzodiazépine > 4 semaines	54 %
<b>STOPP A1</b>	Tout médicament prescrit sans indication clinique	15 %
<b>STOPP D8</b>	Médicament anticholinergique + démence et/ou syndrome confusionnel	10 %
<b>STOPP K1</b>	Benzodiazépine + chute récente < 3 mois	8 %
<b>STOPP A3</b>	Toute duplication de prescription d'une classe médicamenteuse	5 %
<b>STOPP N1</b>	Utilisation concomitante de $\geq 2$ anticholinergiques	2 %
<b>STOPP D14</b>	Antihistaminique de première génération	2 %
<b>STOPP K4</b>	Hypnotique + chute récente < 3 mois	1 %
<b>STOPP K2</b>	Neuroleptique + chute récente < 3 mois	1 %
<b>STOPP D9</b>	Neuroleptique + symptômes psycho-comportementaux associés à une démence, à moins que ces symptômes soient sévères et que l'approche non pharmacologique ait échoué	1 %
<b>STOPP D11</b>	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase + bradycardie et/ou trouble de la conduction et/ou syncopes et/ou asthme et/ou autre bradycardisant	1 %

b. Ordonnances inappropriées selon les critères START

Un total de 21 critères START a été retrouvé, ce qui correspondait à 18 % de l'ensemble des critères STOPP/START identifiés. Les deux critères START les plus fréquemment retrouvés concernaient : l'indication théorique de débiter un ISRS (ou à défaut un IRSNa) en présence d'une anxiété invalidante persistante « START C5 » ; et l'indication théorique de débiter un antidépresseur non tricyclique en présence de symptômes dépressifs majeurs persistants « START C2 » (cf. Graphique n°10 et Tableau n°8).

**GRAPHIQUE N°10 : RÉPARTITION DES CRITÈRES START**



**TABLEAU N° 8 : DETAIL DE LA REPARTITION DES CRITERES START**

Critères	Description du START	Effectif n (%)
START C5	ISRS (ou IRSNa en cas de contre-indication) en présence d'une anxiété sévère persistante	12 (57 %)
START C2	Antidépresseur non tricyclique en présence de symptômes dépressifs majeurs persistants.	6 (29 %)
START C6	Agoniste dopaminergique en présence d'un syndrome des jambes sans repos.	2 (9 %)
START C1	L-DOPA ou agoniste dopaminergique en présence d'une maladie de Parkinson responsable d'un retentissement fonctionnel significatif.	1 (5 %)



## 4. Résultats secondaires

Plusieurs facteurs associés à la prescription d'une ordonnance inappropriée en psychotropes sont ressortis de l'analyse (cf. Tableaux n°9 et 10).

**TABLEAU N° 9 : FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION D'ORDONNANCES INAPPROPRIEES**

Caractéristiques liées aux patients		Ordonnance inappropriée		p-value (Khi-carré de Pearson)
		NON	OUI	
Âge	65 – 74 ans	55 (69 %)	25 (31 %)	$p = 0,062$
	75 – 84 ans	44 (76 %)	14 (24 %)	
	≥ 85 ans	47 (57 %)	35 (43 %)	
Sexe	Femme	78 (64 %)	44 (36 %)	$p = 0,395$
	Homme	68 (69 %)	30 (31 %)	

Caractéristiques liées à l'ordonnance		Ordonnance inappropriée		p-value (Khi-carré de Pearson)
		NON	OUI	
Nombre de molécules sur l'ordonnance	< 5 molécules	54 (81 %)	13 (19 %)	$p = 0,001 (*)$
	5-10 molécules	82 (64 %)	46 (36 %)	
	> 10 molécules	10 (40 %)	15 (60 %)	

### a. Ordonnances inappropriées et caractéristiques démographiques

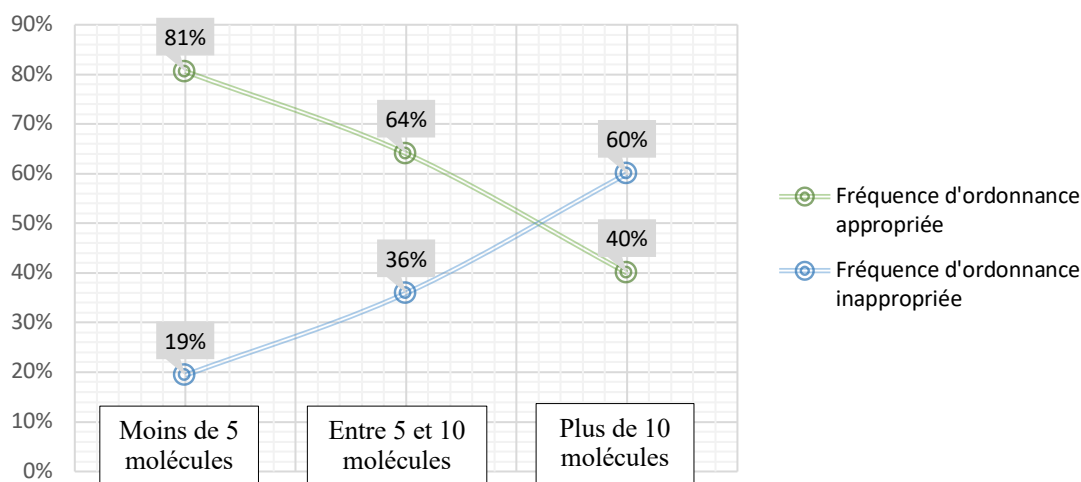
Il existait une tendance significative entre le très grand âge (85 ans et plus) et la prescription d'ordonnances inappropriées en psychotropes : 43 % des patients âgés de 85 ans et plus possédaient une ordonnance inappropriée contre 24 % pour les patients âgés de 75 à 84 ans ( $p = 0,062$ ). L'association entre le sexe du patient et la prescription inappropriée en psychotropes n'a pas été retrouvée dans cette étude.

### b. Ordonnances inappropriées et nombre de molécules

Le pourcentage d'ordonnances inappropriées en fonction du nombre de molécules présentes sur l'ordonnance est décrit dans le tableau n°9. Un lien statistiquement significatif existait entre ces deux facteurs ( $p = 0,001$ ).

Notre étude montre que la proportion d'ordonnances inappropriées augmente avec le nombre de molécules présentes sur l'ordonnance. Ce résultat est illustré dans le Graphique n°11.

**GRAPHIQUE N°11 : EVOLUTION DU CARACTÈRE APPROPRIÉ DES ORDONNANCES SELON LE NOMBRE DE MOLÉCULES PRESCRITES**



Lorsque les ordonnances présentaient moins de 5 molécules, les prescriptions analysées étaient qualifiées d'appropriées dans 81 % des cas. Pour les prescriptions comportant plus de 10 molécules, la situation s'inversait : 60 % de ces prescriptions étaient considérées comme inappropriées.

### c. Ordonnances inappropriées et comorbidités

Certains antécédents étaient associés significativement à la prescription d'ordonnances inappropriées en psychotropes :

- l'antécédent de syndrome anxiodépressif : 65 % des patients souffrant d'un syndrome anxiodépressif avaient une ordonnance inappropriée en psychotropes comparativement aux patients indemnes (14 %) ( $p = 0,000$ ),
- l'existence d'une chute de moins de 3 mois ( $p = 0,020$ ),
- la présence de troubles cognitifs : 61 % des patients avec des troubles cognitifs avaient une ordonnance inappropriée versus 22 % des patients indemnes ( $p = 0,000$ ),
- la présence de troubles du sommeil : environ 2/3 (63 %) des patients atteints de troubles du sommeil avaient une ordonnance inappropriée en psychotropes contre 27 % chez les patients indemnes ( $p = 0,000$ ),

- la présence d'une fibrillation auriculaire : près de la moitié (52 %) des patients ayant une fibrillation auriculaire avaient une ordonnance inappropriée, contrastant avec 31 % chez les patients indemnes ( $p=0,022$ ).

**TABLEAU N° 10 : COMORBIDITES ASSOCIEES A LA PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE INAPPROPRIEE**

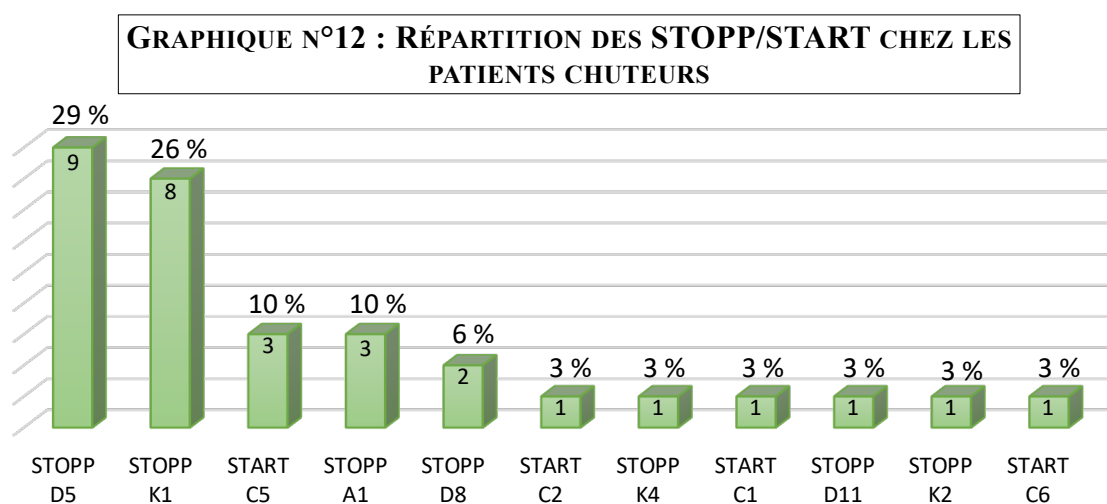
Comorbidités		Ordonnance inappropriée		p-value (Khi-carré de Pearson)
		NON	OUI	
Cardiopathie ischémique	NON	125 (67 %)	61 (33 %)	$p = 0,537$
	OUI	21 (62 %)	13 (38 %)	
Fibrillation auriculaire	NON	131 (69 %)	58 (31 %)	$p = 0,022 (*)$
	OUI	15 (48 %)	16 (52 %)	
MTEV	NON	129 (66 %)	67 (34 %)	$p = 0,623$
	OUI	17 (71 %)	7 (29 %)	
HTA	NON	35 (62 %)	21 (37 %)	$p = 0,478$
	OUI	111 (68 %)	53 (32 %)	
Insuffisance cardiaque	NON	129 (66 %)	66 (34 %)	$p = 0,854$
	OUI	17 (68 %)	8 (32 %)	
Accident vasculaire cérébral	NON	133 (68 %)	63 (32 %)	$p = 0,18$
	OUI	13 (54 %)	11 (46 %)	
Syndrome anxiodépressif	NON	116 (86 %)	19 (14 %)	$p = 0,000 (*)$
	OUI	30 (35 %)	55 (65 %)	
Troubles cognitifs	NON	120 (78 %)	33 (22 %)	$p = 0,000 (*)$
	OUI	26 (39 %)	41 (61 %)	
Troubles du sommeil	NON	132 (73 %)	50 (27 %)	$p = 0,000 (*)$
	OUI	14 (37 %)	24 (63 %)	
Diabète de type de 2	NON	98 (64 %)	56 (36 %)	$p = 0,191$
	OUI	48 (73 %)	18 (27 %)	
Cancer solide	NON	118 (67 %)	57 (33 %)	$p = 0,51$
	OUI	28 (62 %)	17 (38 %)	
Chute récente de moins de 3 mois	NON	134 (69 %)	60 (31 %)	$p = 0,020 (*)$
	OUI	12 (46 %)	14 (54 %)	
Insuffisance rénale chronique	NON	95 (67 %)	47 (33 %)	$p = 0,82$
	OUI	51 (65 %)	27 (35 %)	

Les antécédents de cardiopathie ischémique, de maladie thromboembolique veineuse, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de diabète de type 2, de cancer solide ou d'insuffisance rénale n'étaient pas associés à la prescription d'ordonnances inappropriées.

d. Ordonnances inappropriées et chutes

Dans la population étudiée, 26 patients, soit plus d'un patient sur 10, ont déclaré avoir chuté dans les 3 mois précédents la consultation d'inclusion. Au sein de ces patients chuteurs, plus de la moitié (54 %) avait une ordonnance inappropriée en psychotropes.

Le graphique n°12 présente la répartition des critères START et des critères STOPP au sein des patients âgés ayant présenté une chute récente. Les deux critères les plus représentés étaient les critères « STOPP D5 : Arrêt d'une benzodiazépine prescrite depuis plus de 4 semaines » retrouvé dans 29 % des cas et « STOPP K1 : Arrêt d'une benzodiazépine en présence d'une chute récente » retrouvé dans 26 % des situations observées.



## DISCUSSION

## 1. Synthèse des résultats et interprétation

220 patients de 65 ans et plus ont été inclus entre le 1<sup>er</sup> novembre 2019 et le 7 avril 2020 dans deux centres de médecine générale ambulatoire en Haute-Savoie. La moyenne d'âge des patients inclus était de 79,4 ans  $\pm$  8,6 ans. Les populations des centres M et C étaient comparables sur le sexe, l'âge et la plupart des antécédents, à l'exception de l'hypertension artérielle et des troubles cognitifs.

Une ordonnance sur trois a été jugée inappropriée concernant les psychotropes (74 ordonnances sur les 220 analysées) selon l'outil STOPP/START version 2. 119 critères STOPP et START ont été identifiés, avec au premier plan, la prescription d'une benzodiazépine pendant plus de 4 semaines, suivie de l'absence d'antidépresseur en présence d'une anxiété sévère persistante.

Les ordonnances comportaient au moins un psychotrope dans 42 % des situations. Un quart des ordonnances contenait au moins une benzodiazépine ou un hypnotique apparenté. Dans la grande majorité des cas (82 %), il s'agissait de molécules à demi-vie courte. Il ressort que les molécules à demi-vie longues comme le bromazépam ou le diazépam semblent être moins utilisées, réduisant ainsi le risque d'effets indésirables.

Un antidépresseur était présent dans une ordonnance sur cinq. La paroxétine était la molécule la plus prescrite de cette classe médicamenteuse et les tricycliques étaient presque absents. Cet aspect est intéressant à souligner car les tricycliques sont des molécules connues pour leur forte activité anticholinergique, responsables de nombreux effets secondaires chez le sujet âgé. Leur quasi-absence des ordonnances est un point positif. Par ailleurs, la majorité des anticholinergiques retrouvés était des anticholinergiques masqués comme la paroxétine et la carbamazépine. On peut supposer que ces molécules étaient prescrites par habitude mais que le caractère anticholinergique était peut-être méconnu du prescripteur. Ainsi, une vigilance accrue semble nécessaire concernant les anticholinergiques masqués.

Les facteurs identifiés comme associés de façon significative à la prescription d'une ordonnance inappropriée en psychotropes étaient : le nombre de molécules sur l'ordonnance,

le syndrome anxiodépressif, les troubles cognitifs, une chute récente, les troubles du sommeil et la fibrillation auriculaire.

Les caractéristiques démographiques telles que l'âge et le sexe du patient n'ont pas montré d'association avec la prescription inappropriée en psychotropes.

## 2. Validité externe

### a. Fréquence de prescription de psychotropes

La fréquence de prescription de psychotropes observée dans notre étude est de 42 %. Ce résultat concorde avec la fréquence de 37,9 % observée chez les patients âgés de 65 ans et plus en France en 2011 (22) et avec le rapport de l'HAS de 2007 où l'utilisation de psychotropes était rapportée chez une personne sur deux âgée de plus de 70 ans (50).

### b. Prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes

Nous avons retrouvé une prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes de 33,6 % selon les critères STOPP/START version 2 chez les patients de 65 ans et plus, vus en cabinet de médecine générale.

Peu d'études existent en France sur la prévalence des ordonnances inappropriées en psychotropes dans la population âgée ambulatoire. Dans la limite de notre recherche bibliographique, nous avons identifié trois études françaises qui se rapprochaient de la nôtre :

- en 2010, l'étude de l'Hiance-Delahaye portant plus spécifiquement sur la prescription d'antidépresseur chez le sujet âgé a conclu que la prévalence d'ordonnances inappropriées dans cette classe était de 36,8 % (23),
- en 2011, O. Semoun, en se basant sur les critères de Laroche, retrouvait une prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes de 29,3 % (22),
- enfin, en 2012, une étude publiée par P. Gibert qui portait sur l'analyse d'ordonnances selon l'outil STOPP version 1 concluait que 57 % des ordonnances analysées étaient inappropriées (tous systèmes physiologiques confondus). Près d'un tiers des critères STOPP identifiés (28,2 %) était lié à des psychotropes (44).

A titre comparatif, sur le plan international, la prévalence de PMI concernant les psychotropes était de 27,2 % aux États-Unis en 1996 parmi les consultations ayant abouti à une prescription

de psychotropes (70), de 40,6 % au Brésil en 2008 chez des patients ambulatoires sous antidépresseurs (71) et de 53,6 % en Corée en 2013 (72).

A notre connaissance, il n'existe aucune étude strictement comparable à la nôtre en termes de population cible et d'outils utilisés pour évaluer les PMI. Notre étude est la première à étudier spécifiquement les psychotropes selon les critères STOPP/START version 2, en population âgée ambulatoire française. Malgré des différences de méthodologie, l'analyse des résultats de la littérature française concernant la prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes montre des valeurs comprises entre 29,3 % et 36,8 %, ce qui est semblable à nos résultats.

### c. Facteurs associés à la PMI en psychotropes

Dans une revue de la littérature européenne portant sur l'ensemble des classes médicamenteuses prescrites, la polymédication est constamment associée aux prescriptions médicamenteuses inappropriées (73). Ce lien avec les PMI est également constaté, mais de façon moins évidente, pour le nombre de molécules sur l'ordonnance, les troubles cognitifs, les troubles du sommeil et la dépression (21,73). Nos résultats concordent avec ces éléments, même si notre étude concernait les prescriptions de psychotropes.

Ainsi, le nombre de molécules présentes sur l'ordonnance, la présence de troubles cognitifs, de troubles du sommeil et de troubles anxiodépressifs pourraient être des facteurs de risque de prescription inappropriée en psychotropes. Compte tenu de la méthodologie de notre étude, il n'est pas possible de conclure sur l'existence d'un lien de causalité entre ces facteurs. Ces éléments constituent cependant des pistes intéressantes pour des recherches ultérieures.

Notre étude met en évidence un lien entre la PMI en psychotropes et la survenue d'une chute de moins de 3 mois. Nous faisons l'hypothèse que ce lien résulte d'une conséquence de la prescription inappropriée en psychotropes. En effet, une augmentation du risque de chutes en lien avec l'utilisation des psychotropes est déjà clairement établie dans la littérature (15).

Enfin, nous avons identifié la fibrillation auriculaire comme étant associée de façon significative à la prescription d'une ordonnance inappropriée en psychotropes. En l'absence d'analyse multivariée, la possibilité qu'il s'agisse d'un facteur de confusion n'est pas exclue, d'autant plus qu'il n'existe pas de précédent retrouvé dans la littérature. L'incidence de la



fibrillation auriculaire augmente avec l'âge (74), et constitue un facteur de risque de déclin cognitif et de survenue de démence (75), ce qui renforce l'hypothèse que la fibrillation auriculaire est un facteur de confusion dans notre étude.

Ce travail n'a pas mis en évidence d'association significative entre la classe d'âge, le sexe et la prescription inappropriée de psychotropes. De façon similaire, une méta-analyse d'études observationnelles (76) et une revue de littérature européenne (73) n'ont pas retenu l'avancée en âge ou le sexe comme des facteurs associés aux PMI, toutes classes médicamenteuses confondues.

### 3. Validité interne

#### a. Impact de la pandémie de COVID-19

Notre étude n'a finalement inclus que 220 patients, sur une période plus courte que celle prévue initialement. Le recueil de données a dû être arrêté précocement du fait de la pandémie de COVID-19 et du confinement généralisé débuté mi-mars 2020.

En effet, pendant cette période, une majorité des renouvellements d'ordonnance a eu lieu par téléconsultation, voire directement auprès des pharmacies.

Étant donné que le protocole de l'étude imposait la présence physique des patients en consultation, seuls quatre patients ont pu être inclus entre le 17 mars et le 7 avril 2020. Devant cette faible affluence, il a été décidé d'arrêter avec trois semaines d'avance le recueil de données.

Cette baisse de fréquentation dans les cabinets et l'arrêt prématuré de l'étude n'étaient pas prévus dans le protocole initial et peuvent expliquer un défaut de puissance pour certains de nos résultats.

#### b. Comparabilité inter-centre

Une majorité de la population incluse, c'est-à-dire 157 patients (71 % de l'échantillon), provenait du centre M. Cette forte disparité concernant les effectifs inclus dans chaque centre peut s'expliquer de la manière décrite ci-dessous.

Les consultations réalisées par l'interne M étaient essentiellement des consultations de suivi et de renouvellement d'ordonnance, alors que celles réalisées par l'interne C étaient des

consultations d'urgences ou de dépannages pour des patients âgés de moins de 50 ans. Ainsi l'interne M pouvait inclure jusqu'à trente patients par semaine contre une dizaine pour l'interne C en période de forte affluence.

Les populations des centres M et C étaient comparables sur le sexe, l'âge et la plupart des antécédents. Cependant la proportion de patients de plus de 85 ans était plus importante (42 %) dans le centre M que dans le centre C (26 %). Cette différence tendait à la significativité ( $p = 0,058$ ). Ainsi, il semblerait que la proportion de patients très âgés (85 ans ou plus) était plus représentée dans le centre M que dans le centre C.

Cette disparité pourrait expliquer la proportion plus importante de patients hypertendus ( $p = 0,017$ ) et présentant des troubles cognitifs ( $p = 0,003$ ) observée dans le centre M.

Par ailleurs, le centre M disposait d'un médecin généraliste spécialisé en gériatrie qui réalisait quasi-exclusivement des visites à domicile. Ainsi, il est possible que les troubles cognitifs aient été davantage dépistés et diagnostiqués dans le centre M.

Cependant, ces différences observées entre les deux centres n'ont pas eu d'impact sur l'objectif principal. En effet, l'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative de prévalence d'ordonnance inappropriée en psychotropes entre les deux centres.

### c. Comparabilité inter-opérateur

Un point fort de l'étude a été la double évaluation en aveugle du critère de jugement principal. En cas de discordance, le recours à deux praticiens hospitaliers gériatres était prévu afin de limiter le biais de classement.

Au total, seules 6 ordonnances sur les 220 analysées étaient de pertinence douteuse (soit moins de 3 % de l'échantillon final), et ont nécessité l'avis de deux médecins gériatres pour classer l'ordonnance en appropriée ou non. Par extrapolation, cela signifie que dans 97 % des cas l'évaluation de la pertinence des ordonnances selon les critères STOPP/START par les internes C et M concordait. Ce faible taux de discordance est en faveur d'une bonne reproductibilité inter-observateur de l'outil STOPP/START. Cette particularité est également décrite dans d'autres travaux (16,18).

d. Recueil des données

En France, les troubles psychiatriques communs tels que la dépression ou les troubles anxieux sont sous-diagnostiqués dans un cas sur deux en médecine générale (63). Le diagnostic clinique des pathologies anxieuses n'est pas aisé et manque de sensibilité, malgré l'aide d'outils spécifiques (sensibilité de 63,6 % avec outil versus 30,5 % sans outil) ; et ce constat s'aggrave avec l'âge du patient (77). Il en va de même pour les troubles cognitifs qui sont insuffisamment dépistés en médecine générale (78,79), aboutissant à un diagnostic tardif au stade de maladie évoluée (80).

Dans notre situation, lors de la consultation d'inclusion, les patients nous étaient étrangers, à la différence des médecins généralistes installés. Certains patients étaient suivis par le même praticien depuis plusieurs dizaines d'années. Notre absence de recul et notre méconnaissance des éléments marquants de la vie passée ou actuelle du patient rendaient le diagnostic d'un éventuel syndrome anxio-dépressif complexe. Il est d'ailleurs probable qu'en l'absence de telles informations notre perception de certaines situations différait de celle du médecin traitant.

De la même manière, affirmer le diagnostic de troubles cognitifs nous était difficile car : la durée de consultation était limitée, il s'agissait de patients que nous ne connaissions pas, et leur motif de consultation était le renouvellement de leur traitement.

Dans ce contexte, nous avons considéré qu'une plainte mnésique émanant du patient ou la détection de plusieurs éléments suspects lors de la consultation (tenue vestimentaire et présentation générale altérées, témoignages éventuels de l'accompagnant, troubles des fonctions exécutives, déclin fonctionnel ...) dissimulait probablement une démence à un stade significatif.

En cas de signes d'appel, notre protocole invitait à reconvoquer les patients pour une consultation dédiée au dépistage des troubles cognitifs. Cependant l'utilisation des tests de dépistage (MMS, test de l'Horloge, 15 mots de Rey, MoCA) n'était pas standardisée entre les deux internes car les habitudes différaient d'un centre à l'autre, ce qui a pu conduire à un biais de mesure.

Si cette reconvoication était impossible ou refusée, les patients suspects étaient tout de même considérés comme atteints de troubles cognitifs à un stade au moins débutant, induisant la possibilité d'un éventuel biais de classement.

Dans notre étude, la prévalence des troubles cognitifs, qu'ils soient avérés ou suspectés, était de 30 %. En France, dans la cohorte Paquid la prévalence de la démence pour les sujets de plus de 75 ans était de 17,8 % (81). Cette disparité peut être liée :

- aux efforts déployés pour évoquer systématiquement la possibilité de troubles cognitifs en consultation, conduisant à une surévaluation de ceux-ci.
- à un biais de sélection lors de la définition initiale de la population étudiée. En effet, en sélectionnant les patients de 65 ans et plus vus en consultation pour un renouvellement d'ordonnance, nous n'avons pas pu inclure les patients du même âge qui n'avaient aucun traitement chronique à renouveler. Ce type de patient présente vraisemblablement moins de démences et leur absence a pu induire une fréquence accrue de troubles cognitifs.

En conséquence, l'association statistique mise en évidence entre l'existence de troubles cognitifs et une prescription inappropriée en psychotropes est probablement majorée par rapport à la réalité.

Les chutes en population âgée ambulatoire sont sous-évaluées (82). Ce point a été recherché à chaque consultation. Cependant, il était soumis au biais de mémorisation, d'autant plus que les chutes sans traumatismes peuvent sembler anodines pour le patient. Il est donc possible que le nombre de chutes récentes et son association à une prescription inappropriée en psychotropes soient sous-estimés par rapport à la réalité. Malgré cela, la mise en évidence d'une significativité conduit à penser que ce lien est réel et robuste.

Contrairement à d'autres études ayant analysé le lien entre les prescriptions inappropriées et la dépendance fonctionnelle, nous n'avons pas choisi de l'étudier. En effet, le recueil des ADL (Activities of Daily Life) aurait conduit à des données incomplètes au vu de l'hétérogénéité des pratiques au sein même de chaque centre.

#### e. Application de l'outil STOPP/START

Des difficultés inhérentes au protocole de l'étude ont été rencontrées notamment lors de la mesure du critère de jugement principal concernant certains critères STOPP/START.

En effet, le protocole stipulait que chaque nouvelle inclusion de patient déclenchait une double analyse à la fois par l'interne C et par l'interne M, en aveugle l'une de l'autre. Cependant l'interne qui procédait à la seconde évaluation la réalisait sans la présence physique du patient. Une variation d'interprétation entre les deux internes a donc pu être observée quand il s'agissait de quantifier la sévérité d'une symptomatologie telle que :

- Critère START C2 : « En présence de symptômes dépressifs majeurs persistants ... »
- Critère START C5 : « En présence d'une anxiété sévère persistante ... »
- Critère STOPP D9 : « Un neuroleptique chez un patient présentant des symptômes psycho-comportementaux associés à une démence, à moins que ces symptômes soient sévères et que l'approche non pharmacologique ait échoué ... »

L'évaluation de la sévérité de certains symptômes était donc laissée à l'appréciation et au ressenti de l'interne qui réalisait la consultation en présence du patient. Ces éléments sont difficilement quantifiables et varient en fonction de la perception et de la sensibilité de l'observateur, rendant certaines conclusions assez subjectives. L'impact sur la prévalence des ordonnances inappropriées est difficile à évaluer, la sous-évaluation comme la sur-évaluation des symptômes du patient étant possible.

En l'absence de recul et de connaissances suffisantes sur le patient, le critère STOPP D9 était particulièrement difficile à estimer sur un temps limité de consultation. Les patients atteints de démence sous neuroleptiques ne présentaient pas toujours des troubles du comportement lors de la consultation. Il était difficile de préjuger de la sévérité de ces troubles et donc de la pertinence de la prescription du neuroleptique. L'absence de troubles sévères du comportement était-elle une conséquence de la prescription du neuroleptique ? Dans ce cas, le neuroleptique avait apporté un bénéfice au patient et il devait être poursuivi. Dans le cas contraire, son indication n'était pas évidente voire discutable. Il a souvent été difficile de se prononcer.

D'autre part, l'absence de courriers de spécialistes et la non-exhaustivité des données extraites depuis le dossier médical ont été des freins à la compréhension de certaines indications de prescription des neuroleptiques et des antiépileptiques. Ces prescriptions ont d'ailleurs souvent été jugées en « pertinence douteuse », aboutissant à une réévaluation en aveugle par des gériatres hospitaliers.

Enfin, les seules données dont nous disposions pour juger de la qualité de la prescription selon les critères STOPP/START étaient celles recueillies lors de la consultation d'inclusion et lors de l'analyse du dossier médical (parfois incomplet). En cela, le recueil des données nécessaires à notre utilisation du STOPP/START pouvait différer par rapport au médecin traitant qui connaissait mieux ses patients et avait en mémoire leurs passés médicaux. Ainsi, notre perception de l'application des critères STOPP/START en médecine générale n'est pas complètement extrapolable à la pratique d'un médecin généraliste installé depuis de nombreuses années.

## 4. Perspectives pour la pratique

### a. Le syndrome anxiodépressif au cœur de la prescription de psychotropes

Nos résultats semblent suggérer que le recours aux anxiolytiques chez le sujet âgé de plus de 65 ans est encore trop fréquent. La symptomatologie anxiodépressive paraît sous-évaluée et ne bénéficie pas suffisamment d'un traitement adéquat, à savoir d'un traitement antidépresseur. Le manque de dépistage des troubles anxiodépressifs est préjudiciable pour le sujet âgé, d'autant plus qu'ils peuvent être associés à des troubles cognitifs débutants (83).

Parmi les 85 patients anxiodépressifs de notre étude, 45 % étaient traités par un anxiolytique au long cours et moins de la moitié étaient sous antidépresseur. Cela peut être mis en relation avec le fait qu'en France, le traitement de la dépression et des troubles anxieux est insuffisant (84–86). L'absence de prise en charge adaptée, qu'elle soit médicamenteuse ou non, est dommageable pour le patient âgé, surtout que cette classe d'âge est davantage à risque de suicide (87,88).

Sur le plan théorique, de nombreuses situations comme les troubles du sommeil ou les symptômes anxiodépressifs ne justifient pas d'une prescription au long cours de benzodiazépines.

Cependant, sur le plan pratique, il faut également prendre en compte que ces plaintes psychologiques s'inscrivent dans un contexte où affections somatiques, environnement social et événements de vie du patient sont intriqués. Ainsi, bien que les risques liés à la consommation

de benzodiazépines au long cours soient largement décrits et connus, la qualité de vie telle que perçue par le patient ne doit pas être perdue de vue.

Une meilleure reconnaissance de l'anxiété majeure persistante et du syndrome dépressif majeur persistant comme indications à débiter un traitement antidépresseur par les acteurs du terrain pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique et l'accompagnement des sujets âgés.

### b. La déprescription

L'utilisation d'un outil d'aide à la prescription, aussi pertinent soit-il, n'est qu'une facette de l'évaluation de la pertinence d'une ordonnance. Elle doit aboutir à des mesures concrètes pour être bénéfique au patient âgé : la prescription d'un médicament essentiel et/ou la déprescription d'un médicament inadapté.

Dans la littérature, la déprescription personnalisée au patient diminue la mortalité, y compris en ambulatoire (89,90). Cependant, la pratique de la déprescription n'est pas un exercice facile. En 2010, des médecins généralistes français déclaraient qu'il était possible de diminuer ou d'arrêter les psychotropes chez la plupart des sujets âgés, mais en situation réelle, la déprescription n'était effective que dans 27,1 % des cas (91). Au cours de la réalisation de cette étude, nous avons été confrontées aux mêmes difficultés de déprescription.

La relation médecin-patient en médecine générale est une relation de confiance qui s'inscrit dans la durée, après de nombreuses années de suivi. Dans notre situation, la consultation d'inclusion était un premier contact avec le patient. La méfiance liée à notre statut d'interne était un élément gênant l'établissement d'une relation de confiance. Le fait de refuser le renouvellement de certaines molécules – pourtant prescrites depuis plusieurs mois voire des années, et souvent bien tolérées – n'était pas accueilli de façon très enthousiaste, surtout en l'absence d'alternative. Ces éléments correspondent aux freins à la déprescription des psychotropes décrits en médecine générale (91).

Comment convaincre un patient d'arrêter une molécule dont l'utilisation au quotidien est ressentie par ce dernier comme bénéfique malgré son caractère inapproprié ? Pour les benzodiazépines et molécules apparentées, au centre des prescriptions médicamenteuses inappropriées en psychotropes dans notre étude, des interventions efficaces existent chez le

sujet âgé, impliquant la substitution pharmacologique, l'éducation thérapeutique et le soutien psychologique (92).

### c. L'outil STOPP/START version 2 en pratique

Pour améliorer la qualité de la prescription médicamenteuse chez les sujets âgés, Lavan et al (12) identifient différentes pistes : la formation des praticiens, la relecture d'ordonnance, la coordination interprofessionnelle, le recours à des outils d'aide à la prescription et aux systèmes informatisés.

L'outil STOPP/START version 2 est un outil simple d'utilisation. Une de ses particularités est qu'il cible les ordonnances inappropriées par omission de traitement. Cet aspect est encore trop souvent négligé des analyses des ordonnances. Or, la sous-prescription de médicaments essentiels en population âgée est une problématique importante, puisque qu'elle est fréquente (38) et pourvoyeuse de mortalité (20,23).

Cet outil est pertinent en médecine générale car son utilisation par des médecins généralistes a permis de réduire les PMI et d'améliorer la qualité globale des ordonnances (44).

Néanmoins, le STOPP/START ne propose pas d'alternatives thérapeutiques dans le cas où l'arrêt d'un médicament est préconisé. Ce point a son importance car il peut aboutir à une situation d'impasse thérapeutique pour le prescripteur, comme cela a été rapporté par des médecins généralistes lors de la déprescription des anxiolytiques (91). Notre sentiment d'impuissance thérapeutique était majoré par un accès limité aux avis spécialisés de neurologues, gériatres et gérontopsychiatres.

En pratique, malgré des outils d'aide à la prescription de plus en plus pertinents, une analyse d'ordonnance est un processus complexe et rigoureux. En France, la durée moyenne d'une consultation chez le médecin généraliste est de 16 minutes (93). Une thèse de médecine générale de 2017 (94) a montré que des médecins généralistes analysaient une ordonnance avec l'outil STOPP/START version 2 en 13 minutes, après une familiarisation avec l'outil.

Une version informatisée du STOPP/START version 2 existe depuis 2016 (95), et est disponible gratuitement en ligne : <http://stopstart.free.fr/>. Une thèse de médecine générale a



d'ailleurs montré sa pertinence chez les patients âgés ambulatoire polymédiqués (96). L'intégration aux logiciels de prescription pourrait permettre d'en diffuser l'utilisation en médecine générale.

Enfin, aucune cotation spécifique d'analyse ou de relecture d'ordonnance n'est disponible en France, alors qu'il en existe pour certaines consultations complexes. La création de ce type de cotation pourrait inciter plus de médecins généralistes à se former et à utiliser les outils d'aide à la prescription. L'objectif à terme serait de diminuer le nombre de prescriptions médicamenteuses inappropriées et ainsi de réduire le risque d'évènement iatrogène.

Cette étude multicentrique a mis en évidence une prévalence d'ordonnances inappropriées en psychotropes selon l'outil STOPP/START version 2, de 33,6% chez les patients âgés de 65 ans et plus, en médecine générale. Parmi les prescriptions médicamenteuses inappropriées observées, le critère STOPP le plus fréquent concernait les durées excessives de prescriptions des benzodiazépines, tandis que le critère START le plus répandu portait sur le défaut de prescription d'un antidépresseur ISRS en présence d'une anxiété sévère persistante.

Cette prévalence élevée d'ordonnances inappropriées en psychotropes suggère la nécessité de renforcer les démarches visant à sensibiliser les prescripteurs, c'est-à-dire en majorité les médecins généralistes, afin de réduire les PMI et leurs conséquences en matière de morbi-mortalité et de dépendance chez le sujet âgé.

L'utilisation de l'outil STOPP/START a fait ses preuves en médecine générale. Il s'agit d'un outil facile à appréhender, reproductible et pertinent cliniquement. Une version informatisée et gratuite, a récemment vu le jour et pourrait permettre de le démocratiser et d'en augmenter sa fréquence d'utilisation.


Cependant cet outil présente, deux inconvénients qui limitent sa généralisation en médecine générale : le caractère chronophage de l'analyse d'ordonnance et les freins liés à la déprescription. La création d'une consultation de médecine générale dédiée à la relecture d'ordonnance chez le sujet âgé ainsi que la mise en place d'une cotation spécifique, comme il en existe déjà pour certaines situations médicales complexes est une piste de réflexion. Elle pourrait être éventuellement complétée, d'une réunion de concertation pluridisciplinaire regroupant des spécialistes en médecine générale et en gériatrie afin de résoudre les problématiques liées à la déprescription et aux situations complexes résiduelles.

A cet effet, une étude pilote pourrait évaluer l'impact de ces réunions de concertation pluridisciplinaire sur la déprescription effective et le bénéfice pour les patients ambulatoires en termes de iatrogénie et de qualité de vie.

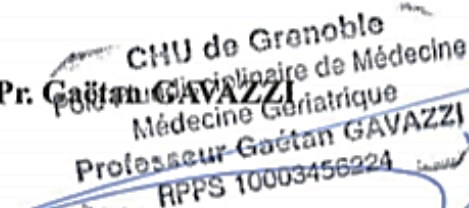
#### VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 11/05/20

**LE DOYEN**

  
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND  
**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

  
CHU de Grenoble  
Pr. Gaëtan GAVAZZI  
Disciplinaire de Médecine  
Médecine Gériatrique  
Professeur Gaëtan GAVAZZI  
HPPS 10003456224

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. INSEE. Pyramide des âges par état matrimonial 2018 - France métropolitaine Séries de 1901 à 2018 [Internet]. 2020 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2418118>
2. INSEE. Pyramide des âges : projections de population 2050 - Régions et départements Séries de 2013 à 2050 [Internet]. 2017 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2418126>
3. Havighurst RJ. Successful Aging. *Gerontologist*. 1 mars 1961;1(1):8-13.
4. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. août 1997;37(4):433-40.
5. Kusumastuti S, Derks MGM, Tellier S, Di Nucci E, Lund R, Mortensen EL, et al. Successful ageing: A study of the literature using citation network analysis. *Maturitas*. nov 2016;93:4-12.
6. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging 2.0: Conceptual Expansions for the 21st Century. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1 juill 2015;70(4):593-6.
7. Tkatch R, Musich S, MacLeod S, Alsgaard K, Hawkins K, Yeh CS. Population Health Management for Older Adults: Review of Interventions for Promoting Successful Aging Across the Health Continuum. *Gerontol Geriatr Med*. déc 2016;2:2333721416667877.
8. Daskalopoulou C, Stubbs B, Kralj C, Koukounari A, Prince M, Prina AM. Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. sept 2017;38:6-17.
9. Carver LF, Buchanan D. Successful aging: considering non-biomedical constructs. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1623-30.
10. Bosnes I, Nordahl HM, Stordal E, Bosnes O, Myklebust TÅ, Almkvist O. Lifestyle predictors of successful aging: A 20-year prospective HUNT study. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219200.
11. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1771468/fr/comment-ameliorer-la-qualite-et-la-securite-des-prescriptions-de-medicaments-chez-la-personne-agee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1771468/fr/comment-ameliorer-la-qualite-et-la-securite-des-prescriptions-de-medicaments-chez-la-personne-agee)
12. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-66.
13. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med*. 2019;17(3):257-66.
14. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2015;71(12):1429-40.
15. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-371.e17.
16. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 déc 2015;15(90):323-36.
17. Thomas RE, Thomas BC. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients  $\geq 65$  Years. *Curr Aging Sci*. 2019;12(2):121-54.
18. Thevelin S, Mounaouar LE, Marien S, Boland B, Henrard S, Dalleur O. Potentially Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Geriatric Patients: A Comparative Analysis between the STOPP and START Criteria Versions 1 and 2. *Drugs Aging*. 2019;36(5):453-9.
19. Counter D, Millar JWT, McLay JS. Hospital readmissions, mortality and potentially inappropriate prescribing: a retrospective study of older adults discharged from hospital. *Br J Clin Pharmacol*. août 2018;84(8):1757-63.
20. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1382-92.
21. Blanco-Reina E, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Aguilar-Cano L, Valdellós J, Bellido-Estévez I, et al. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPP-START Criteria: A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167586.
22. Semoun O, Sevilla-Dedieu C. Psychotropic Drug Consumption Among Older People Enrolled in a French Private Health Insurance Plan. *Drugs Real World Outcomes*. 17 juill 2015;2(3):217-25.
23. Hiance-Delahaye A, de Schongor FM, Lechowski L, Teillet L, Arvieu J-J, Robine J-M, et al. Potentially inappropriate prescription of antidepressants in old people: characteristics, associated factors, and impact on mortality. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(5):715-26.
24. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*. 21 mars 2007;297(11):1233-40.
25. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2 mars 2013;381(9868):752-62.
26. Gavazzi G. Fragilité et vieillissement, concept et définitions. *revinf*. déc 2017;66(236):18-20.
27. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R, et al. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med*. 2018;56:3-10.
28. Liu HX, Ding G, Yu WJ, Liu TF, Yan AY, Chen HY, et al. Association between frailty and incident risk of disability in community-dwelling elder people: evidence from a meta-analysis. *Public Health*. oct 2019;175:90-100.

29. Ofori-Asenso R, Lee Chin K, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Ademi Z, et al. Natural Regression of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontologist*. 15 mai 2020;60(4):e286-98.
30. Chang S-F, Lin H-C, Cheng C-L. The Relationship of Frailty and Hospitalization Among Older People: Evidence From a Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2018;50(4):383-91.
31. Crocker TF, Brown L, Clegg A, Farley K, Franklin M, Simpkins S, et al. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. août 2019;28(8):2041-56.
32. Cheng M-H, Chang S-F. Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(5):529-36.
33. Zheng L, Li G, Gao D, Wang S, Meng X, Wang C, et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. avr 2020;87:103997.
34. Reallon E, Chavent B, Gervais F, Dauphinot V, Vernaudo J, Krolak-Salmon P, et al. Medication exposure and frailty in older community-dwelling patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. avr 2020;42(2):508-14.
35. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. févr 2019;10(1):9-36.
36. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 10 2017;17(1):230.
37. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Revue de la littérature et tests de mesure - IRDES. Questions d'économie de la santé*. déc 2014;(204):8.
38. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs Aging*. 1 juin 2012;29(6):463-75.
39. 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*. juin 2018;74(6):679-700.
40. Montastruc F, Duguet C, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc J-L. Potentially inappropriate medications and adverse drug reactions in the elderly: a study in a Pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2014;70(9):1123-7.
41. 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*. févr 2008;46(2):72-83.
42. Desnoyer A, Guignard B, Lang P-O, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. [Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them?]. *Presse Med*. nov 2016;45(11):957-70.
43. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. oct 2013;38(5):360-72.
44. Gibert P, Cabaret M, Moulis M, Bosson J-L, Boivin J-E, Chanoine S, et al. Optimizing medication use in elderly people in primary care: Impact of STOPP criteria on inappropriate prescriptions. *Arch Gerontol Geriatr*. avr 2018;75:16-9.
45. De Gernay S, Rueter M, Montastruc F, Rousseau V, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Trends of atropinic (anticholinergic) exposure in the elderly: a 10-year analysis in the French EGB database. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2019;33(4):471-8.
46. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 25 mars 2015;15:31.
47. Andre L, Gallini A, Montastruc F, Montastruc J-L, Piau A, Lapeyre-Mestre M, et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2019;75(12):1631-44.
48. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de Médecine Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
49. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Thérapie*. sept 2017;72(4):427-37.
50. HAS. Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 10 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601523/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601523/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee)
51. Richard N. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. ANSM; 2017 avr [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/28274caaf04713f0c280862555db0c8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaf04713f0c280862555db0c8.pdf)
52. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. janv 2011;40(1):23-9.
53. Kroll DS, Nieva HR, Barsky AJ, Linder JA. Benzodiazepines are Prescribed More Frequently to Patients Already at Risk for Benzodiazepine-Related Adverse Events in Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2016;31(9):1027-34.
54. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother*. déc 2011;9(6):378-91.
55. Neutel CI, Johansen HL. Association between hypnotics use and increased mortality: causation or confounding? *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2015;71(5):637-42.
56. Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni P de C. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):1010-20.
57. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:344.

58. Penninkilampi R, Eslick GD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs*. 2018;32(6):485-97.
59. Sobieraj DM, Martinez BK, Hernandez AV, Coleman CI, Ross JS, Berg KM, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(8):1571-81.
60. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *J Alzheimers Dis Rep*. 2 févr 2018;2(1):1-26.
61. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2006;(1):CD003476.
62. Gallarda T, Lóo H. [Depression and the elderly]. *Encephale*. juin 2009;35(3):269-80.
63. Norton J, Engberink AO, Gandubert C, Ritchie K, Mann A, David M, et al. Health Service Utilisation, Detection Rates by Family Practitioners, and Management of Patients with Common Mental Disorders in French Family Practice. *Can J Psychiatry*. 2017;62(8):521-30.
64. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS30 and GDS15. *J Affect Disord*. sept 2010;125(1-3):10-7.
65. Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Rehman T. Diagnostic accuracy of various forms of geriatric depression scale for screening of depression among older adults: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. avr 2020;87:104002.
66. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique. Item 108: Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. In: *Référentiel de Psychiatrie* [Internet]. Edition n°2. Presses Universitaires François Rabelais; 2014 [cité 29 juin 2020]. p. 592. (L'officiel ECN). Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
67. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique. Item 64A: Trouble dépressif de l'adolescent et de l'adulte. In: *Référentiel de Psychiatrie* [Internet]. Edition n°2. Presses Universitaires François Rabelais; 2014 [cité 29 juin 2020]. p. 592. (L'officiel ECN). Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
68. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique. Item 64B: Trouble anxieux généralisé. In: *Référentiel de Psychiatrie* [Internet]. Edition n°2. Presses Universitaires François Rabelais; 2014 [cité 29 juin 2020]. p. 592. (L'officiel ECN). Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
69. HAS. Troubles cognitifs et troubles neurocognitifs [Internet]. *Les Parcours de Soins*; 2018 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche\\_1\\_troubles\\_cognitifs\\_et\\_trouble\\_neurocognitifs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf)
70. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med*. 9 oct 2000;160(18):2825-31.
71. Fulone I, Lopes LC. Potentially inappropriate prescriptions for elderly people taking antidepressant: comparative tools. *BMC Geriatr*. 02 2017;17(1):278.
72. Cho H, Choi J, Kim Y-S, Son SJ, Lee KS, Hwang H-J, et al. Prevalence and predictors of potentially inappropriate prescribing of central nervous system and psychotropic drugs among elderly patients: A national population study in Korea. *Arch Gerontol Geriatr*. janv 2018;74:1-8.
73. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2015;71(12):1415-27.
74. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. avr 2006;27(8):949-53.
75. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 7 sept 2017;38(34):2612-8.
76. Santos APAL, da Silva DT, dos Santos Júnior GA, Silvestre CC, Nunes MAP, Lyra DP, et al. Evaluation of the heterogeneity of studies estimating the association between risk factors and the use of potentially inappropriate drug therapy for the elderly: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2015;71(9):1037-50.
77. Olariu E, Forero CG, Castro-Rodriguez JI, Rodrigo-Calvo MT, Álvarez P, Martín-López LM, et al. Detection of anxiety disorders in Primary care: a meta-analysis of assisted and unassisted diagnoses. *Depress Anxiety*. juill 2015;32(7):471-84.
78. Gaboreau Y, Imbert P, Jacquet J-P, Paumier F, Couturier P, Gavazzi G. Factors affecting dementia screening by general practitioners in community-dwelling elderly populations: a large cross-sectional study in 2 areas of France. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. mars 2014;28(1):58-64.
79. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*. 03 2017;7(2):e011146.
80. Krolak-Salmon P, Létrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. [Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders]. *Presse Med*. janv 2018;47(1):75-83.
81. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, Gutiérrez-Robledo LM, Ramarosan H, Barberger-Gateau P, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):87-94.
82. Gaboreau Y, Imbert P, Jacquet J-P, Royer De Vericourt G, Couturier P, Gavazzi G. Barriers to and promoters of screening for falls in elderly community-dwelling patients by general practitioners: a large cross-sectional survey in two areas of France. *Arch Gerontol Geriatr*. août 2016;65:85-91.

83. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique. Item 68: Troubles psychiques du sujet âgé. In: *Référentiel de Psychiatrie* [Internet]. Edition n°2. Presses Universitaires François Rabelais; 2014 [cité 29 juin 2020]. p. 592. (L'officiel ECN). Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
84. Fagot J-P, Cuerq A, Samson S, Fagot-Campagna A. Cohort of one million patients initiating antidepressant treatment in France: 12-month follow-up. *Int J Clin Pract.* sept 2016;70(9):744-51.
85. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry.* 2017;210(2):119-24.
86. Lecrubier Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 2:36-41.
87. Le Pont F, Letrilliart L, Massari V, Dorléans Y, Thomas G, Flahault A. Suicide and attempted suicide in France: results of a general practice sentinel network, 1999-2001. *Br J Gen Pract.* avr 2004;54(501):282-4.
88. Richard-Devantoy S, Jollant F. Le suicide de la personne âgée : existe-t-il des spécificités liées à l'âge ? *smq.* 2012;37(2):151-73.
89. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583-623.
90. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 20 août 2020;
91. Lasserre A, Younès N, Blanchon T, Cantegreil-Kallen I, Passerieux C, Thomas G, et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract.* avr 2010;60(573):e156-162.
92. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2017;73(8):927-35.
93. Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H, Oishi A, Tagashira H, Verho A, et al. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open.* 1 oct 2017;7(10):e017902.
94. Fayolle P-Y. Évaluation par les médecins généralistes de l'outil STOPP-START dans la détection des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez la personne âgée [Thèse d'exercice]. [2012-, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de médecine; 2017.
95. Frey-Geoffret A. Critères STOPP/START version 2: étude de faisabilité de l'utilisation d'une version informatisée en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines; 2016.
96. Sauvan R. Impact de l'utilisation par les médecins généralistes de STOPP/START V2 pour optimiser les traitements de leurs patients de plus de 65 ans [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine; 2019.

Annexe 1 : Critères STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) version 2 utilisés

*Chez une personne âgée de 65ans ou plus, la prise de ces médicaments est potentiellement inappropriée dans les circonstances décrites ci-dessous.*

**Section A : Indication de prescription**

**A1.** Tout médicament prescrit sans indication clinique (aspirine et statine en prévention cardiovasculaire primaire ; inhibiteur de la pompe à protons sans atteinte œsogastrique récente. . .)

**A2.** Tout médicament prescrit au-delà de la durée recommandée, si elle est définie

**A3.** Toute duplication de prescription d'une classe médicamenteuse (deux benzodiazépines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, anticoagulants, . . .) — [monothérapie à optimiser avant de considérer la duplication]

**Section D : Système nerveux central et psychotropes**

**D1.** Un antidépresseur tricyclique en présence d'une démence, d'un glaucome à angle aigu, d'un trouble de conduction cardiaque, d'un prostatisme/antécédent de globe vésical — [risque d'aggravation par effet anticholinergique]

**D2.** Un antidépresseur tricyclique en traitement de première intention pour une dépression — [risque accru d'effets secondaires par rapport aux inhibiteurs sélectifs de recapture sélectifs (ISRS)]

**D3.** Un neuroleptique à effet anticholinergique modéré à marqué (chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, fluphen- zine, pipothiazine, promazine, zuclopenthixol) en présence d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical — [risque de globe vésical]

**D4.** Un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie ( $\text{Na}^+ < 130$  mmol/L) concomitante ou récente — [risque d'exacerbation ou de récurrence de l'hyponatrémie]

**D5.** Une benzodiazépine depuis plus de 4 semaines — [un traitement prolongé par benzodiazépine n'est pas indiqué (critère A1) ; risques de sédation, de confusion, de troubles de l'équilibre, de chute et/ou d'accident de la route. Après 2 semaines, toute prise de benzodiazépine devrait être diminuée progressivement puisqu'il existe une tolérance de l'effet thérapeutique et un risque de syndrome de sevrage]

**D6.** Un neuroleptique (autre que la quétiapine ou la clozapine) en présence d'un syndrome parkinsonien ou d'une démence à corps de Lewy — [risque d'aggravation sévère des symptômes extrapyramidaux]

**D7.** Un médicament à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique — [risque d'effets anticholinergiques]

**D8.** Un médicament à effet anticholinergique en présence d'une démence ou/et d'un syndrome confusionnel — [risque d'exacerbation des troubles cognitifs]

**D9.** Un neuroleptique chez un patient présentant des symptômes psycho-comportementaux associés à une démence, à moins que ces symptômes soient sévères et que l'approche non pharmacologique ait échoué — [risque accru de thrombose cérébrale et de décès]

**D10.** Un neuroleptique pour insomnies (à moins qu'elles ne soient dues à une psychose ou une démence) — [risques de confusion, d'hypotension, d'effets secondaires extrapyramidaux, de chute]

**D11.** Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en présence d'un antécédent de bradycardie persistante (< 60 bpm), de bloc de conduction cardiaque, de syncopes récurrentes inexplicables, de médicament bradycardisant (bêta-bloquant, digoxine, diltiazem, vérapamil) ou d'asthme — [risque de troubles sévères de la conduction cardiaque, de syncope, d'accident, de bronchospasme]

**D12.** Une phénothiazine comme neuroleptique de première ligne (à l'exception de la prochlorpérazine pour nausées, vomissements et vertiges; de la chlorpromazine pour hoquet persistant; de la lévomépromazine comme antiémétique en soins palliatifs) — [effets sédatifs et anticholinergiques sévères; des alternatives plus sûres existent]

**D13.** La L-dopa ou un agoniste dopaminergique pour des tremblements essentiels bénins - [pas de preuve d'efficacité]

**D14.** Un antihistaminique de première génération dans tous les cas — [d'autres antihistaminiques plus sûrs sont disponibles]

#### **Section K : Médicaments majorant le risque de chute (> ou = 1 chute dans les 3 derniers mois)**

**K1.** Une benzodiazépine dans tous les cas — [effet sédatif, trouble de proprioception et d'équilibre]

**K2.** Un neuroleptique dans tous les cas — [effet sédatif, dyspraxie de la marche, symptômes extrapyramidaux]

**K4.** Un hypnotique Z (zopiclone, zolpidem, zaleplon) — [risque de sédation, d'ataxie]

#### **Section N : Charge anticholinergique**

**N1.** Une utilisation concomitante de plusieurs (≥2) médicaments à effets anticholinergiques (antispasmodique vésical ou intestinal, antidépresseur tricycliques, antihistaminique de première génération . . .) — [risque de toxicité anticholinergique]

#### **Liste non exhaustive de médicaments à activité anticholinergique élevée :**

- amitriptyline,
- clomipramine,
- doxépine,
- imipramine ;
- hydroxyzine,
- méclizine,
- prométhazine ;
- clozapine,
- lévomépromazine ;
- bipéridène,
- procyclidine,
- trihexyphénidyle ;
- fésotérodine,
- flavoxate,
- oxybutynine,
- proprivéline ;
- solifénacine,
- toltérodine
- ipratropium ;
- butylhyoscine,
- tizanidine,
- scopolamine



Annexe 1 bis : Critères START (Screening Tool to Action the Right Treatment) version 2 utilisés

*Les traitements médicamenteux proposés ci-après doivent être envisagés lorsqu'ils sont omis sans justification clinique valide chez une personne âgée de 65ans et plus, hors situation de fin de vie. Le prescripteur aura vérifié toutes les contre-indications spécifiques de ces traitements médicamenteux avant de les recommander aux patients âgés.*

**Section C : Système nerveux central et œil**

**C1.** En présence d'une maladie de Parkinson de forme idiopathique confirmée, responsable d'un retentissement fonctionnel significatif, de la L-DOPA ou un agoniste dopaminergique — [premier choix pour le contrôle des symptômes]

**C2.** En présence de symptômes dépressifs majeurs persistants, un antidépresseur non tricyclique — [amélioration des formes sévères de dépression]

**C5.** En présence d'une anxiété sévère persistante, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). En cas de contre-indication aux ISRS, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou la prégabaline — [médicaments plus appropriés que les benzodiazépines pour un traitement prolongé]

**C6.** En présence d'un syndrome des jambes sans repos, après avoir écarté une carence martiale et une insuffisance rénale sévère, un agoniste dopaminergique (ropinirole, pramipexole, rotigotine) — [amélioration des symptômes, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie]

Annexe 2 : Tableau Excel « Recueil des données »

		Numéro d'anonymat	1748	8062	8786	4601	2499	7539	7330
		Sexe	F	H	F	F	H	F	F
		Âge (années)	73	80	84	85	77	79	84
Prévalence	Categorie	ANTECEDENTS							
12	NEURO-PSY	Accident ischémique transitoire							
24	NEURO-PSY	Accident vasculaire cérébral		1	1				
5	NEURO-PSY	Accident vasculaire cérébral (Hémorragique)							
16	NEURO-PSY	Accident vasculaire cérébral (Ischémique)		1	1				
1	NEURO-PSY	Accident vasculaire cérébral (Thrombophlébite)							
2	NEURO-PSY	Anévrisme cérébral							
12	NEURO-PSY	Douleur neuropathique							
7	NEURO-PSY	Epilepsie							
6	NEURO-PSY	Maladie de Parkinson							
2	NEURO-PSY	Migraine							
19	NEURO-PSY	Neuropathie périphérique							
8	NEURO-PSY	Psychose							
52	NEURO-PSY	Syndrome anxieux	1						
1	NEURO-PSY	Syndrome de Korsakoff							
68	NEURO-PSY	Syndrome dépressif	1			1			
9	NEURO-PSY	Syndrome des jambes sans repos				1			
1	NEURO-PSY	Syndrome Parkinsonien							
1	NEURO-PSY	Tremblement essentiel							
3	NEURO-PSY	Trouble bipolaire	1						
41	NEURO-PSY	Troubles cognitifs							
30	NEURO-PSY	Troubles cognitifs suspectés							
15	NEURO-PSY	Troubles du comportement							
38	NEURO-PSY	Troubles du sommeil				1			

		Numéro d'anonymat	1748	8062	8786	4601	2499	7539	7330
		Sexe	F	H	F	F	H	F	F
		Âge (années)	73	80	84	85	77	79	84
Prévalence	Categorie	TRAITEMENT							
47	NEURO-PSY	Anxiolytique	1			1			
5	NEURO-PSY	Clotiazépam (VERATRAN)							
19	NEURO-PSY	Oxazépam (SERESTA)	1						
6	NEURO-PSY	Alprazolam (XANAX)							
7	NEURO-PSY	Lorazépam (TEMESTA)							
4	NEURO-PSY	Diazépam (VALIUM)				1			
7	NEURO-PSY	Bromazépam (LEXOMIL)							
5	NEURO-PSY	Zolpidem							
7	NEURO-PSY	Zopiclone (IMOVANE)			1				
43	NEURO-PSY	Antidépresseurs	1						
6	NEURO-PSY	Venlafaxine (EFFEXOR)							
7	NEURO-PSY	Escitalopram (SEROPLEX)							
11	NEURO-PSY	Paroxétine (DEROXAT)							
3	NEURO-PSY	Fluoxétine (PROZAC)							
2	NEURO-PSY	Duloxétine (CYMBALTA)							
2	NEURO-PSY	Sertraline (ZOLOFT)	1						
1	NEURO-PSY	Amitriptyline (LAROXYL)							
7	NEURO-PSY	Mianserine							
4	NEURO-PSY	Mirtazapine (NORSET)							
8	NEURO-PSY	Neuroleptiques							
2	NEURO-PSY	Halopéridol (HALDOL)							
4	NEURO-PSY	Risperidone (RISPERDAL)							
1	NEURO-PSY	ARIPIPRAZOLE (ABILIFY)							
1	NEURO-PSY	Olanzapine (ZYPREXA)							
0	NEURO-PSY	Clozapine (LEPONEX)							
0	NEURO-PSY	Cyamémazine (TERCIAN)							
1	NEURO-PSY	Thymorégulateur	1						
1	NEURO-PSY	Valpromide	1						
12	NEURO-PSY	Anti-épileptiques							
1	NEURO-PSY	Lamotrigine (LAMICTAL)							
3	NEURO-PSY	Levetiracetam (KEPPRA)							
4	NEURO-PSY	Prégabaline (LYRICA)							
2	NEURO-PSY	Gabapentine (NEURONTIN)							
3	NEURO-PSY	Carbamazépine (TEGRETOL)							
8	NEURO-PSY	Anti-Parkinsonien				1			
6	NEURO-PSY	Levodopa							
3	NEURO-PSY	Carbidopa							
4	NEURO-PSY	Bensérizide							
3	NEURO-PSY	Agoniste dopaminergique				1			
2	NEURO-PSY	Pramipexole (SIFROL)				1			
1	NEURO-PSY	Ropinirole (ADARTREL)							
1	NEURO-PSY	Inhibiteur de la monoamine oxydase B							
1	NEURO-PSY	Rasagiline							
1	NEURO-PSY	Inhibiteur COMT							
1	NEURO-PSY	Entacapone							
23	NEURO-PSY	Anti-Cholinergiques							
1	NEURO-PSY	Anti-cholinestérasique							
1	NEURO-PSY	Rivastigmine (EXELON)							

Annexe 2 bis : Tableau Excel « Recueil des données »

		Numéro d'anonymat	1748	8062	8786	4601	2499	7539	7330
		Sexe	F	H	F	F	H	F	F
		Âge (années)	73	80	84	85	77	79	84
Prévalence		Nombre de molécules sur l'ordonnance	10	9	5	10	8	7	10
50		longogramme de plus d'un an (OUI=1)							
146		Ordonnance appropriée		1	1		1	1	1
74	Categorie	Ordonnance inappropriée	1			1			
15	STOP Indication	STOP A1							
0	STOP Indication	STOP A2							
5	STOP Indication	STOP A3							
0	STOP Neuro-psy	STOP D1							
0	STOP Neuro-psy	STOP D2							
0	STOP Neuro-psy	STOP D3							
0	STOP Neuro-psy	STOP D4							
53	STOP Neuro-psy	STOP D5	1			1			
0	STOP Neuro-psy	STOP D6							
0	STOP Neuro-psy	STOP D7							
9	STOP Neuro-psy	STOP D8							
1	STOP Neuro-psy	STOP D9							
0	STOP Neuro-psy	STOP D10							
1	STOP Neuro-psy	STOP D11							
0	STOP Neuro-psy	STOP D12							
0	STOP Neuro-psy	STOP D13							
2	STOP Neuro-psy	STOP D14							
8	STOP Chute	STOP K1							
1	STOP Chute	STOP K2							
1	STOP Chute	STOP K4							
2	STOP Anticholinergique	STOP N1							
1	START Neuro-psy	START C1							
6	START Neuro-psy	START C2							
0	START Neuro-psy	START C3							
12	START Neuro-psy	START C5							
2	START Neuro-psy	START C6							

Annexe 3 : Consultation type

**LORS DE L'ENTRETIEN**

- Rechercher un trouble du sommeil :

Question ouverte « *Comment dormez-vous ?* » puis questions fermées à la recherche de :

- difficultés d'endormissement,
- difficultés à maintenir le sommeil,
- réveils nocturnes multiples
- réveils matinaux précoces avec impossibilité de se rendormir

- Évaluation de l'humeur :

Question ouverte « *Comment va votre moral ?* » suivie d'un mini-GDS en cas de signes d'appel (tristesse, plainte anxieuse, plainte mnésique, difficultés de concentration, insomnie, anorexie, amaigrissement, asthénie, aboulie, irritabilité, changement de comportement...).

En cas de positivité au mini-GSD, réaliser un GDS 15 item ou proposer une reconvoction

- Rechercher des troubles cognitifs :

Question ouverte « *Comment va la mémoire ?* »

En cas de plainte ou de suspicion clinique de troubles cognitifs proposer systématiquement une reconvoction pour réaliser des tests de dépistage : MMS/Horloge/5 mots de Dubois/15 mots de Rey/MoCA

- Rechercher une constipation chronique :

Question ouverte « *Comment est votre transit ?* »

- Rechercher systématiquement une chute de poids de 3 mois

Question fermée « *Avez-vous chuté au cours des 3 derniers mois ?* »

- Rechercher un glaucome :

Demander au patient s'il a un suivi ophtalmologique et s'il prend un collyre. Si oui : lequel

- Pour les hommes : Rechercher une dysurie

Question fermée « *Avez-vous des difficultés à uriner ?* »

**EXAMEN CLINIQUE** : Rechercher un syndrome extra-pyramidal

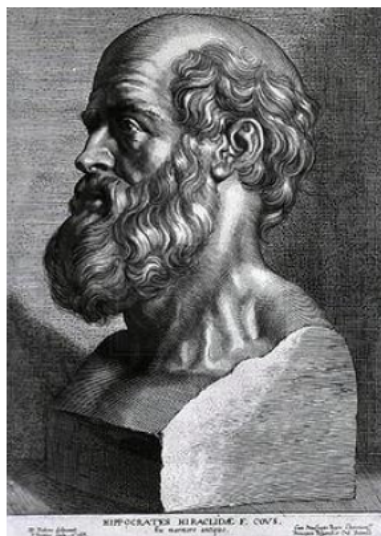
**BIOLOGIE (de moins d'un an)**

- Évaluation de la fonction rénale
- Rechercher une hyponatrémie

Annexe 4 : Médicaments retenus pour leur activité anticholinergique

Amantadine (MANTADIX®)	Quetiapine (XEROQUEL®)
Amitriptyline (LAROXYL®)	Loxapine (LOXAPAC®)
Amoxapine (DEFANYL®)	Maprotiline (LUDIOMIL®)
Bipéridène NEW (AKINETON®)	Méclizine (AGYRAX®)
Bromphéniramine (DIMEGAN®)	Méquitazine (PRIMALAN®)
Butylscopolamine (SCOBUREN®)	Methotrimeprazine – Lévomépromazine (VOGALENE®, NOZINAN®)
Carbamazépine (TEGRETOL®)	Nortriptyline (NORTRILEN®)
Carbinoxamine (ALLERGEFON®)	Olanzapine (ZYPREXA®)
Chlorpromazine (LARGACTIL®)	Oxcarbazépine (TRILEPTAL®)
Clomipramine (ANAFRANIL®)	Oxybutinine (DITROPAN®)
Clozapine (LEPONEX®)	Paroxétine (DEROXAT®)
Cyamémazine (TERCIAN®)	Perphénazine (TRILAFON®)
Cyproheptadine (PERIACTIN®)	Procyclidine
Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®)	Prométhazine (PHENERGAN®)
Dimenhydrinate (NAUSICALM®) – Diphenhydramine (NAUTAMINE®)	Proprivéline
Doxylamine (DONORMYL®)	Pimozide (ORAP®)
Doxépine (SINEQUAN®, QUITAXON®)	Scopolamine (SCOPODERM®)
Dosulépine (PROTHIADEN®)	Solifénacine (VESICARE®)
Flavoxate (URISPAS®)	Trimipramine (SURMONTIL®)
Fésotérodine (TOVIAS®)	Toltérodine (DETRUSITOL®)
Fluphénazine (MODECATE®)	Trihexyphenidyle (ARTANE®)
Hydroxyzine (ATARAX®)	Tizanidine (SIRDALUD®)
Imipramine (TOFRANIL®)	
Ipratropium (ATROVENT®)	

## SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*