



**HAL**  
open science

# Les médicaments potentiellement inappropriés au coeur de la prise en charge du sujet âgé en Ehpad

Manon Corban

## ► To cite this version:

Manon Corban. Les médicaments potentiellement inappropriés au coeur de la prise en charge du sujet âgé en Ehpad. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03426397

**HAL Id: dumas-03426397**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426397v1>**

Submitted on 12 Nov 2021

**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.

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 2021

Par Manon CORBAN

**Les médicaments potentiellement inappropriés au cœur de la prise  
en charge du sujet âgé en Ehpad**

**MEMBRES DU JURY :**

**Présidente :** Madame le Docteur Isabelle SIX, Maître de Conférences des Universités

**Directeur :** Madame le Docteur Lisa MONDET, Pharmacien Hospitalier

**Membre :** Monsieur le Docteur Julien DELHAYE, Pharmacien titulaire

# REMERCIEMENTS

## **A ma présidente du jury Madame Isabelle SIX,**

De me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

## **A ma directrice de thèse Lisa MONDET,**

Pour votre accompagnement tout au long de ce travail, pour le temps que vous m'avez consacré, les conseils que vous avez pu m'apporter ainsi que toutes les relectures qui m'ont beaucoup aidé. Ce fut un long travail et un réel plaisir de le partager avec vous.

## **Au membre du jury Julien DELHAYE,**

Encore un moment fort à partager avec toi. Merci pour tout, mais surtout ton soutien au quotidien. Merci pour ton écoute, ta patience et tes nombreux conseils durant ces années. Merci pour le bonheur que tu m'apportes.

## **Au Docteur PAYEN,**

Pour la confiance que vous m'avez accordé lors de la réalisation de ce travail.

## **A mes parents,**

Pour tout ce que vous avez fait pour moi et tout ce que vous faites encore aujourd'hui. Pour votre soutien sans faille durant toutes ces années d'étude car sans vous je ne serais certainement pas ici aujourd'hui. Pour votre bienveillance, vos conseils toujours avisés et surtout votre patience malgré mon caractère impossible. Je vous aime.

## **A ma sœur et mon frère,**

D'être toujours présents pour moi, c'est toujours un bonheur de vous retrouver. Margot, merci pour les moments partagés avec toi qui sont tous de beaux souvenirs. Félix, merci pour ta bonne humeur permanente, ta douceur et ton humour...

## **A ma grand-mère,**

Pour son soutien depuis toujours.

**A Louise, Sophie et Hortense,**

Pour tous ces moments passés ensemble depuis maintenant plus de 6 ans. Même si la distance nous sépare, les souvenirs nous rapprochent. Merci pour ces soirées, ces révisions, ce soutien que vous m'avez toutes apportés. Où est notre sweat de confrérie ?

**A Juste Perrine et Juste Alex,**

Pour votre présence à mes côtés depuis tant d'années et bien d'autres encore. Je suis très chanceuse de vous avoir dans ma vie.

**A ma belle-famille,**

Pour votre affection qui m'est très précieuse.

**A Caroline et toute l'équipe de la pharmacie de l'Europe,**

Pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Ce fut un bonheur de travailler avec vous.

**A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer,**

Vous avez rendu ces années plus belles.

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 .....</b>	<b>13</b>
<b>LE SUJET AGE : UN SUJET VULNÉRABLE .....</b>	<b>13</b>
<b>1 DEFINITION.....</b>	<b>14</b>
<b>2 EPIDEMIOLOGIE ET DEMOGRAPHIE.....</b>	<b>14</b>
<b>3 VIEILLISSEMENT .....</b>	<b>15</b>
<b>4 FRAGILITE ET DEPENDANCE.....</b>	<b>16</b>
4.1 LE MODELE PHYSIQUE .....	18
4.2 LE MODELE MULTIDOMAIN.....	18
4.3 LA DEPENDANCE.....	19
<b>5 LE PROFIL DE LA PERSONNE ÂGÉE .....</b>	<b>20</b>
5.1 POLYPATHOLOGIE .....	20
5.2 POLYMEDICATION .....	21
5.3 MODIFICATION DE L'ORGANISME.....	23
5.3.1 <i>Modification physiologique.....</i>	<i>23</i>
5.3.1.1 Appareil locomoteur .....	23
5.3.1.2 L'appareil digestif.....	24
5.3.1.3 L'appareil cardiovasculaire.....	24
5.3.1.4 La fonction hépatique .....	25
5.3.1.5 La fonction rénale .....	25
5.3.1.6 Le système nerveux.....	25
5.3.2 <i>Modification des effets pharmacologiques des médicaments.....</i>	<i>26</i>
5.3.2.1 Modifications pharmacocinétiques.....	26
5.3.2.1.1 Absorption .....	27
5.3.2.1.2 Distribution .....	28
5.3.2.1.3 Métabolisme.....	30
5.3.2.1.4 Élimination.....	31
5.3.2.2 Modifications pharmacodynamiques.....	32

<b>6</b>	<b>IATROGENIE ET PRESCRIPTION INAPPROPRIEE EN GERIATRIE .....</b>	<b>35</b>
6.1	DEFINITIONS.....	35
6.2	CARACTERE DES ORDONNANCES .....	36
6.2.1	<i>Under-use</i> .....	36
6.2.2	<i>Over-use</i> .....	37
6.2.3	<i>Misuse</i> .....	37
6.3	LES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIEES.....	38
6.3.1	<i>Système cholinergique</i> .....	38
6.3.1.1	Mécanisme d'action.....	38
6.3.1.2	Les médicaments anticholinergiques.....	39
6.3.1.3	Effets indésirables .....	40
6.3.2	<i>Fonction rénale</i> .....	41
6.3.3	<i>Lutte contre les prescriptions inappropriées : les outils disponibles</i> .....	44
6.3.3.1	Critères de Beers .....	44
6.3.3.2	Liste de Laroche .....	44
6.3.3.3	Critères STOPP/START .....	45
6.3.3.4	Guide PAPA .....	45
6.3.3.5	Échelle de mesure : charge anticholinergique .....	46
<b>PARTIE 2 .....</b>		<b>48</b>
<b>ANALYSE ET MISE EN AVANT DES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES AU SEIN D'UN EHPAD</b> .....		<b>48</b>
<b>7</b>	<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>49</b>
8.1	TYPE D'ÉTUDE .....	49
8.2	CRITERES D'INCLUSION ET NON-INCLUSION .....	49
8.3	RECUEIL DES DONNEES.....	50
8.4	DETERMINATION DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIEES .....	50
8.5	ASSURANCE QUALITE.....	53
<b>9</b>	<b>RESULTAT .....</b>	<b>53</b>
9.1	DONNEES DEMOGRAPHIQUES .....	53
9.2	PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES .....	54
9.3	ANALYSE DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIEES .....	55
9.3.1	<i>Critère de Beers</i> .....	55
9.3.2	<i>Liste de Laroche</i> .....	60
9.3.3	<i>Critère STOPP-START</i> .....	62
9.3.4	<i>Conformité à la fonction rénale</i> .....	64

9.3.5	<i>Guide PAPA</i> .....	70
9.3.6	<i>Médicaments anticholinergiques</i> .....	71
9.3.6.1	Mesure selon les ADS et ACB.....	72
9.3.6.2	Mesures selon les échelles ARS et AAS .....	74
9.3.6.3	DBI.....	75
<b>10</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>76</b>
10.1	FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE .....	81
10.2	OUTILS GENERAUX DE LUTTE CONTRE LES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES EN GERIATRIE .....	81
10.2.1	<i>Le bon diagnostic</i> .....	82
10.2.2	<i>Optimisation thérapeutique</i> .....	82
10.2.3	<i>Education thérapeutique</i> .....	84
10.2.4	<i>Bilan partagé de médication</i> .....	85
10.2.5	<i>Coordination pluri-professionnelle</i> .....	86
10.3	PERSPECTIVES .....	87
<b>11</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>87</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>90</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>118</b>

## LISTE DES ABBREVIATIONS

- AAS** : Activité Anticholinergique Sérique
- ACB** : Anticholinergic Cognitive Burden
- ADS** : Anticholinergic Drug Scale
- AGGIR** : Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources
- AIVQ** : Activité Instrumentale de la Vie Quotidienne
- ARS** : Agence Régionale de Santé
- ARS** : Anticholinergic Risk Scale
- CNP** : Conseil Nationale Professionnel
- CREDES** : Centre de Recherche, d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé
- DBI** : Drug Burden Index
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- GABA** : Gamma-Aminobutyric Acid
- GIR** : Groupe Iso-Ressources
- IF** : Indice de Fragilité
- IM** : Intramusculaire
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- INSEE** : Institut National de la Statistique et des études Économiques
- IRA** : Insuffisance Rénale Aigüe
- IRC** : Insuffisance Rénale Chronique
- IRDES** : Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé
- IV** : Intraveineux
- KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes
- MMSE** : Mini-Mental State Examination
- MPI** : Médicaments Potentiellement Inappropriés
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PAPA** : Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Âgés
- RCP** : Résumé Caractéristique des Produits
- SFGG** : Société Française de Gériatrie et Gérontologie
- SMR** : Service Médical Rendu

**START** : Screening Tool to Alert to Right Treatment

**STOPP** : Screening Tool of Older Person's Prescriptions

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : PYRAMIDE DES AGES EN 2020 ET PROJECTION EN 2070 .....	15
FIGURE 2 : SYNDROME DE FRAGILITE.....	17
FIGURE 3 : POURCENTAGE DE PERSONNES AGEES DE PLUS DE 70 ANS EN FONCTION DU NOMBRE DE PATHOLOGIES .....	21
FIGURE 4 : NOMBRE MOYEN DE BOITES DE MEDICAMENTS DELIVRES EN UN MOIS SELON LE NOMBRE DE PATHOLOGIES DECLAREES .....	23
FIGURE 5 : DIFFERENCE DE SENSIBILITE ET DE REACTIVITE ENTRE UNE POPULATION JEUNE ET AGEE.....	33
FIGURE 6 : PREVALENCE DE LA POLYMEDICATION ET DES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIEES EN FONCTION DES CRITERES DE FRAGILITE .....	36
FIGURE 7 : SYSTEME CHOLINERGIQUE.....	39
FIGURE 8 : STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SELON L'HAS .....	43
FIGURE 9 : SITUATION DE DEPENDANCE SELON LE GIR.....	53
FIGURE 10 : NOMBRE DE MEDICAMENTS PRESCRITS PAR PATIENT.....	54
FIGURE 11 : POURCENTAGE DES DIFFERENTES CLASSES ATC PRESCRITES.....	54
FIGURE 12 : CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS SELON LES CRITERES DE BEERS.....	55
FIGURE 13 : NOMBRE DE CRITERES DE BEERS SELON LES PRESCRIPTIONS .....	58
FIGURE 14 : NOMBRE DE CRITERES DE BEERS SELON LA MOLECULE .....	59
FIGURE 15 : CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS SELON LA LISTE DE LAROCHE .....	60
FIGURE 16 : POURCENTAGE DES PRESCRIPTIONS AYANT LES CRITERES STOPP ET START, QUE STOPP, QUE START OU AUCUN DES CRITERES .....	62
FIGURE 17 : CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS SELON L'ADAPTATION A LA FONCTION RENALE .....	65
FIGURE 18 : CLASSES ATC NECESSITANT UNE ADAPTATION POSOLOGIQUE .....	65
FIGURE 19 : PATHOLOGIES RETROUVEES DANS NOTRE ETUDE ETANT SOURCES DE PRESCRIPTIONS INAPPROPRIEES SELON LE GUIDE PAPA .....	70
FIGURE 20 : PROPORTION DE PRESCRIPTIONS CONTENANT DES MEDICAMENTS AUX PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES .....	71
FIGURE 22 : MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES LES PLUS COURAMMENT PRESCRITS DONT LE SCORE ACB = 1 .....	73

FIGURE 21 : MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES LES PLUS COURAMMENT PRESCRITS DONT LE SCORE ADS = 1	
.....	73
FIGURE 23 : MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES LES PLUS COURAMMENT PRESCRITS DONT LE SCORE ACB = 3	
.....	73
FIGURE 24 : MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES LES PLUS COURAMMENT PRESCRITS DONT LE SCORE ADS = 3	
.....	73
FIGURE 25 : PROPORTION DES PRESCRIPTIONS EN FONCTION DU DBI .....	75
FIGURE 26 : CORRELATION ENTRE LE DBI ET LE NOMBRE DE MEDICAMENTS PRESCRITS .....	76

# LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DUES A L'AGE .....	27
TABLEAU 2 : MEDICAMENTS COURAMMENT UTILISES PRESENTANT UN METABOLISME DE PHASE I ET II .....	31
TABLEAU 3 : ALTERATION DES DIFFERENTS RECEPTEURS AVEC LE VIEILLISSEMENT .....	33
TABLEAU 4: CRITERE DE BEERS .....	56
TABLEAU 5: CRITERES INAPPROPRIES RETROUVES SELON LA LISTE DE LAROCHE .....	61
TABLEAU 6: ADAPTATION DES POSOLOGIES SELON LA FONCTION RENALE EN PREVENTION DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES SUITE A UNE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE MAJEURE .....	68
TABLEAU 7: ADAPTATION DES POSOLOGIES SELON LA FONCTION RENALE EN PREVENTION DES ACCIDENTS VASCULAIRES SYSTEMIQUES ET EMBOLIES SYSTEMIQUES DANS LA FIBRILLATION ATRIALE .....	69
TABLEAU 8: ADAPTATION DES POSOLOGIES SELON LA FONCTION RENALE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE.....	69

# INTRODUCTION

Le vieillissement de la population peut être l'effet de plusieurs facteurs. Nous notons principalement l'accroissement marquant des sujets âgés au sein de la population globale, une baisse de mortalité mais aussi l'allongement de la durée de vie moyenne. Ces éléments sont observés dans l'ensemble de l'Union Européenne. En 2020, la France comptait 67,4 millions d'habitants dont 20,4% de personnes de 65 ans ou plus et qui pourraient, selon les projections de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), représenter 29% de la population d'ici 2070.

Les personnes âgées constituent une population spécifique en raison de la survenue fréquente de polyopathologies, chroniques la plupart du temps, nécessitant ainsi une polymédication avec la prise concomitante de plusieurs traitements médicamenteux, entraînant une exposition majorée aux effets indésirables, s'expliquant par une sensibilité et réactivité accrues aux médicaments. En effet, la survenue d'effets indésirables médicamenteux est deux fois plus fréquente après 65 ans et conduit, dans 10 à 20% des cas, à une hospitalisation. Cependant, près de 60% d'entre eux seraient évitables car liés à une mauvaise indication, un non-respect des contre-indications, une posologie et/ou une durée excessive de traitement. <sup>1</sup>

La lutte contre l'iatrogénie constitue un enjeu de santé publique pour les Agences Régionales de Santé (ARS). Ainsi, il est important de prendre en compte les différentes modifications qui interviennent avec l'âge. On notera principalement les paramètres pharmacocinétiques des médicaments en particulier la demi-vie d'élimination, la fixation aux protéines plasmatiques et les paramètres pharmacodynamiques avec les sensibilité et réactivité accrues à certaines molécules.

**PARTIE 1**  
**LE SUJET AGÉ : UN SUJET VULNÉRABLE**

## 1 DEFINITION

La difficulté à définir ce qu'est une personne âgée, les divergences selon que l'on se situe dans le champ biologique, sociologique et philosophique, ou simplement des différences de réponses à cette question d'une personne à l'autre et/ou d'une culture à l'autre suffisent à démontrer que la vieillesse nécessite une approche globale.

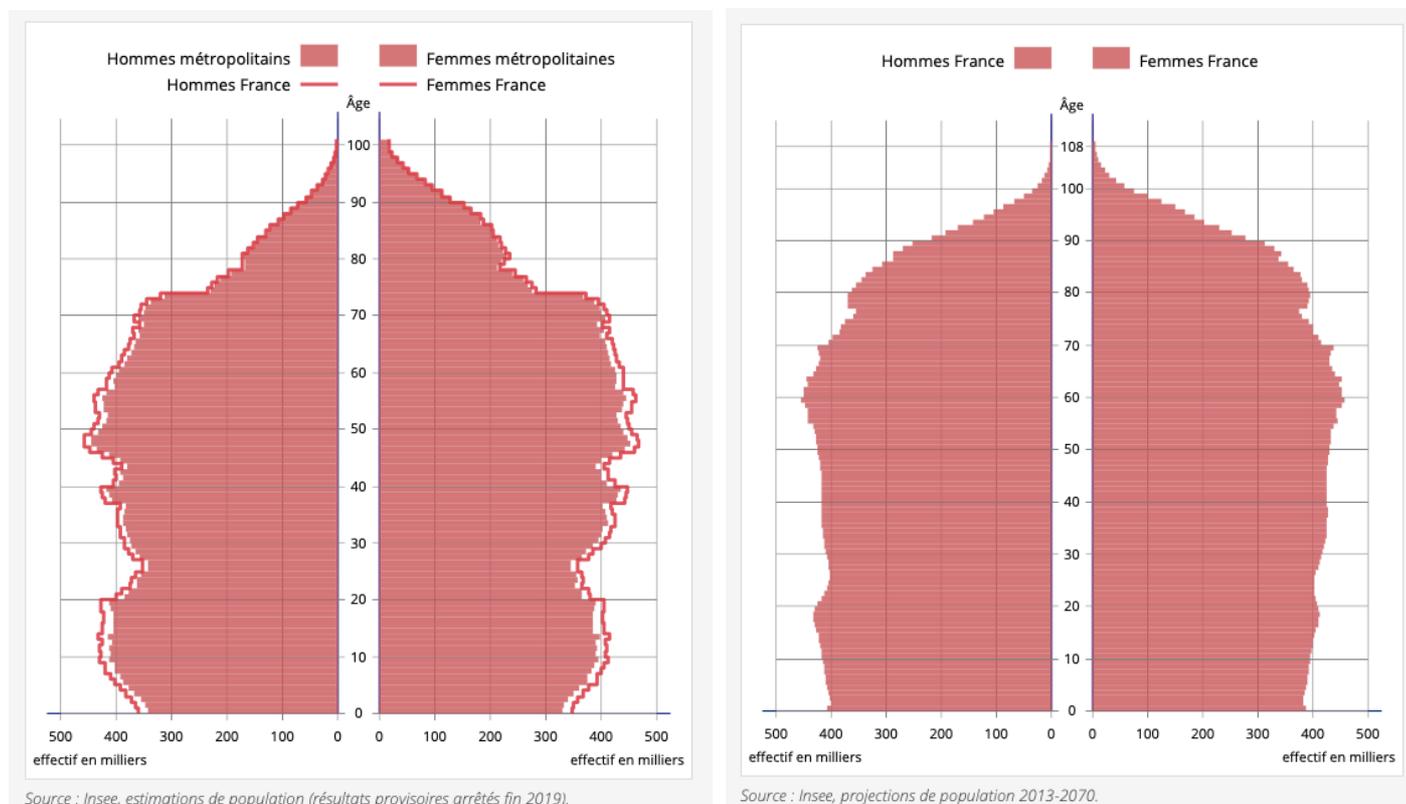
Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les populations de personnes âgées varient selon les auteurs et les époques. L'âge est considéré comme un indicateur partiel pour définir cette notion. Les « personnes âgées » sont définies comme des sujets d'au moins 75 ans, âge seuil retenu par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et âge à partir duquel la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent. Au-delà de 85 ans, le risque de perte d'autonomie s'accroît de manière non négligeable.

Plusieurs particularités coïncident avec le patient âgé, tels que la sommation des effets du vieillissement physiologique, la fréquence de la polypathologie, la fragilité, le risque de dépendance...<sup>2</sup>

## 2 EPIDEMIOLOGIE ET DEMOGRAPHIE

Dans les pays industrialisés, l'effectif de la population âgée croît rapidement. Au 1<sup>er</sup> janvier 2020, plus de 20,4% des Français ont plus de 65 ans (soit près de 1 habitant sur 5), dont 9,4% ont plus de 75 ans. Leur part a progressé de 4,3 points en vingt ans. Selon les projections de population, l'accroissement de la population d'ici 2070 concernerait les personnes âgées de 65 ans et plus, mais plus particulièrement les personnes de plus de 75 ans.<sup>3</sup> Cette forte augmentation est inéluctablement associée à l'arrivée dans cette classe d'âge de toutes les générations issues du *baby-boom*.

Figure 1 : pyramide des âges en 2020 et projection en 2070



Source : INSEE

### 3 VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est le fait de devenir vieux. Il comporte l'ensemble des phénomènes qui marquent l'évolution d'un organisme vivant vers la mort. C'est un processus délétère et inévitable. Il peut correspondre à l'ensemble des phénomènes physiologiques qui accompagnent l'avancée en âge. Hormis la diminution des performances, le vieillissement aboutit à une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme.<sup>2,4</sup> Il est la résultante des mécanismes intrinsèques au vieillissement tels que les facteurs génétiques, la sénescence, mais aussi de facteurs extrinsèques auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie, notamment l'hygiène de vie et les facteurs environnementaux.<sup>5</sup> Il peut être défini comme étant le « produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps ». <sup>5</sup> Cependant, il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle qui rend la population âgée très hétérogène.

En effet, aucun organe ni aucune des fonctions ne subit de la même manière l'effet du temps ; toutefois la plupart des organes et des fonctions se déclinent sous l'effet du vieillissement, ce qui est de nature à perturber le bon fonctionnement général de l'organisme.

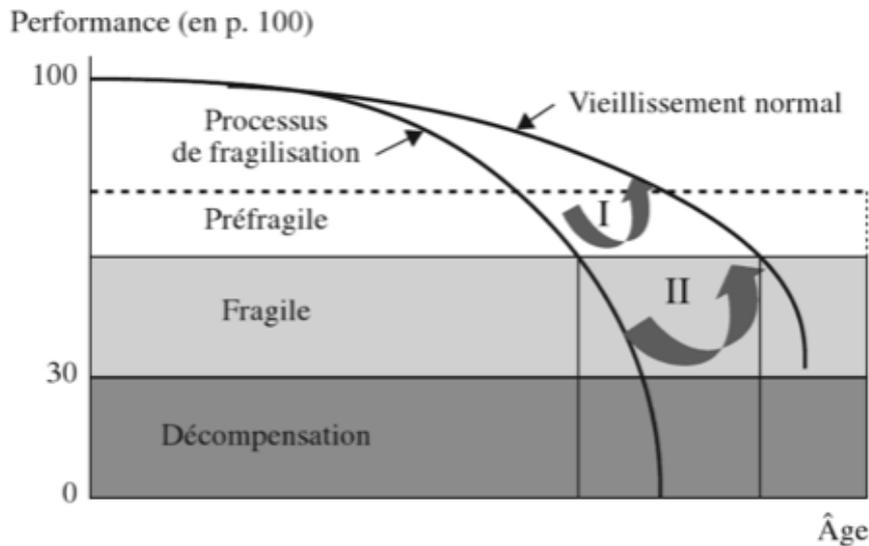
Avec le vieillissement, on note la survenue de changements de l'anatomie et du fonctionnement des organes<sup>6</sup> Ce phénomène peut conduire à une fragilité, syndrome gériatrique très important. <sup>4</sup>

#### 4 FRAGILITE ET DEPENDANCE

Le concept de fragilité en médecine gériatrique est apparu dans les années 1980<sup>7</sup> et est défini comme une perte d'énergie et de vitalité résultant des effets conjugués de deux facteurs tels que les effets de l'âge sur la santé qui sont inévitables ou encore les effets de la maladie et de l'absence d'activité, qui eux, sont évitables. <sup>8</sup> Cette notion est apparue dans le contexte d'une évolution démographique (vieillissement de la population) et épidémiologique (prévalence croissante des maladies chroniques) où la prise en charge et les soins aux personnes âgées les plus dépendantes ou les plus malades revêt une importance particulière. Elle est une entité de plus en plus reconnue en gériatrie.

Le concept de fragilité permet une meilleure compréhension de la population âgée et son hétérogénéité. Elle se développe sous l'action de plusieurs facteurs tels que le vieillissement physiologique, les facteurs socio-économiques et comportementaux. Comme le définit en 2011 la Société Française de Gériatrie et Gérontologie, « la fragilité reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress » <sup>7</sup>. C'est lorsque ces mécanismes d'adaptation sont altérés que l'on reconnaît cliniquement l'état de fragilité. Il est le reflet d'une vulnérabilité accrue. Il peut être atteint brutalement (lors de la survenue d'un processus intercurrent, *fracture par exemple*) ou progressivement avec des degrés variés dans la vulnérabilité. C'est un syndrome multidimensionnel et multifonctionnel qui aboutit à des effets néfastes sur la santé, comme les décompensations de maladies chroniques, l'incapacité et la perte d'autonomie, l'hospitalisation et la surmortalité. <sup>9,10</sup>

Figure 2 : syndrome de fragilité



Source : le livre de l'interne

Le dépistage d'une personne fragile a un intérêt clinique essentiel car il permet également de dépister un risque élevé et potentiellement irréversible d'entrée dans la dépendance. <sup>9,11</sup>

Ainsi, pour cette fraction de la population fragile, il est essentiel de mener à bien des actions de prévention. Parmi ces actions, nous retrouvons notamment la lutte contre la sédentarité qui est un des facteurs majeurs de vieillissement accéléré, la lutte contre l'isolement et la dénutrition, la lutte contre la polymédication et l'automédication <sup>2,11</sup> mais aussi la réduction de l'impact des maladies par une prévention adaptée.

Deux modèles de fragilité ont été développés et vont conduire chacun à l'élaboration de deux grandes classes d'outils intégrant des paramètres différents. On retrouve alors un modèle américain, proposé par Linda Fried, reposant essentiellement sur le phénotype de fragilité ou « fragilité physique » et un modèle Canadien, développé par Kenneth Rockwood, présenté comme étant un modèle multidomaine, basé sur l'accumulation de domaines variés.

#### 4.1 Le modèle physique

La fragilité est définie essentiellement par l'analyse des performances physiques. Ce modèle est indépendant des comorbidités et précède l'entrée dans la dépendance<sup>12</sup>. L'intérêt de ce modèle est qu'il intègre plusieurs facteurs de risque retrouvés dans un modèle physiopathologique. De plus, il permet de définir facilement une population cible.<sup>12</sup> Elle repose sur cinq dimensions :<sup>4,13</sup>

- L'épuisement, à savoir fatigue physique, faiblesse ou manque d'énergie signalé par la personne,
- La perte non intentionnelle de 5% du poids corporel au cours des douze derniers mois,
- La faiblesse musculaire se traduisant par une difficulté à porter un sac pesant 5 kg (en l'absence de difficulté à utiliser ses mains ou ses doigts) ou difficulté à se pencher ou s'agenouiller sans aide,
- La mobilité réduite, c'est-à-dire une difficulté à marcher 500 mètres sans aide ou une difficulté à monter ou descendre au moins une douzaine de marches sans aide,
- Le niveau faible d'activité physique qui se traduit par une absence de pratique de la marche, de la bicyclette ou de sport.

Chaque critère est pondéré à 1 et permet de déterminer le degré de fragilité d'une personne. Les personnes **fragiles** sont celles qui répondent à au moins trois critères, les personnes **pré-fragiles** sont celles ayant un ou deux critères. À contrario, les personnes ne répondant à aucun critère sont dites **non fragiles**.<sup>12,14</sup> Selon une étude SHARE menée sur 10 pays européens, 15,5% des plus de 65 ans seraient considérés comme étant fragiles en France selon le modèle de Fried. Il est à noter que la prévalence augmente avec l'âge et est plus importante chez les femmes.

#### 4.2 Le modèle multidomaine

Ce modèle repose sur une approche cumulative des pathologies et des dépendances.<sup>12</sup> L'outil **Frailty index ou Indice de Fragilité (IF)** est un ratio permettant de lister les différents items de l'évaluation gériatrique (comorbidités, cognition, nutrition, dépendance, performances fonctionnelles, données sociales).

Il est sensible au changement d'état des patients, et augmente généralement avec le temps. La fragilité est alors mesurée comme une variable continue permettant de quantifier le degré et/ou la sévérité de la dépendance.

L'indice de fragilité des patients est calculé selon le nombre de déficits repérés chez eux rapporté au nombre total de déficits possibles (variables selon les études). Pour exemple, si l'on se base sur une étude menée en 2019 <sup>15</sup>, le nombre total de déficits étant de 44, pour un patient présentant 8 déficits, l'indice de fragilité est de 0,18. En conclusion, plus cet indice se rapproche de 1, plus la personne est considérée comme étant fragile. Cependant, cette mesure n'est réalisable qu'après une évaluation gériatrique complète. <sup>4</sup>

### 4.3 La dépendance

La fragilité est un état précurseur de la dépendance fonctionnelle. Dans ce cadre gériatrique, la dépendance est définie comme « l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales et de s'adapter à son environnement » <sup>2</sup>. Elle est une conséquence des incapacités et des pathologies que présente la personne. C'est une notion qui touche essentiellement les personnes âgées. <sup>16</sup>

Afin de mesurer cette dépendance, plusieurs outils sont mis en place notamment la grille AGGIR, retenue comme grille nationale d'évaluation de la dépendance. Il s'agit d'un « outil multidimensionnel de mesure de l'autonomie à travers l'observation des activités qu'effectue la personne âgée » <sup>17</sup>. Elle comporte 10 variables dites « discriminantes » telles que la cohérence, la toilette et l'habillement, les déplacements à l'intérieur et l'extérieur, l'alimentation... Chacune de ses variables possède trois modalités<sup>18,19</sup> :

- A : fait seul, totalement, habituellement et correctement ;
- B : fait partiellement, ou non habituellement, ou non correctement ;
- C : ne fait pas.

En fonction de leur degré de difficulté à réaliser ces actions, on définit un algorithme de 6 groupes dits « groupes iso-ressources » (GIR) de la dépendance la plus légère, le GIR 6, à la dépendance la plus grave, le GIR 1, nécessitant une permanence d'aide. <sup>1,2</sup> Selon une étude en 2015, 4 à 10% des personnes âgées de 60 ans ou plus vivant à domicile sont dépendantes au sens du groupe iso-ressources. <sup>16</sup>

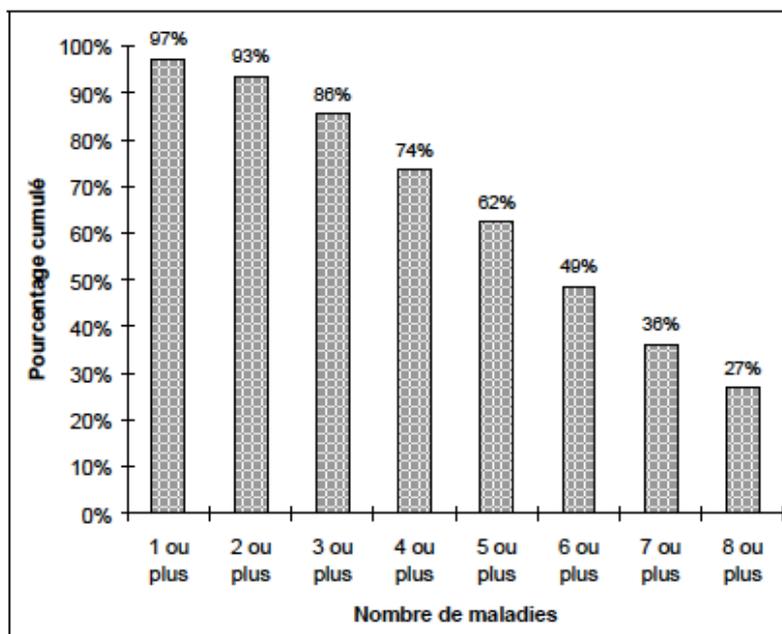
## 5 LE PROFIL DE LA PERSONNE ÂGÉE

### 5.1 Polypathologie

Il n'existe pas de définition consensuelle de la polypathologie, mais ce terme est fréquemment utilisé pour évoquer la multiplicité de pathologies. Dans l'article R.322-6 du code de la sécurité sociale, il est employé lorsqu'un patient est atteint de plusieurs affections, en moyenne quatre à six maladies chroniques associées, entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois. <sup>2</sup>

Selon une étude de l'Institut de Recherches et Documentation en Économie de la Santé (IRDES), la quasi-totalité des personnes âgées de 70 ans et plus souffre de polypathologie. Seulement 3% des personnes âgées ne déclarent pas de maladie, et 4% en déclare une seule. <sup>20</sup> Les principales raisons de cette polypathologie sont l'espérance de vie plus longue et par conséquent la prévalence croissante des maladies chroniques. <sup>21</sup> En effet, la plupart des patients âgés ont plusieurs affections concomitantes, notamment l'hypertension, les pathologies cardiaques et pulmonaires, le diabète, l'arthrose mais aussi la démence et la dépression. <sup>22,23</sup>

Figure 3 : pourcentage de personnes âgées de plus de 70 ans en fonction du nombre de pathologies



Source : CREDES

## 5.2 Polymédication

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la polymédication correspond à « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments », dont le seuil est défini au nombre de 5. <sup>24</sup> La polypathologie entraîne bien souvent une polymédication, bien que parfois nécessaire pour obtenir des effets synergiques, elle peut aussi entraîner des risques d'évènements indésirables et d'interactions médicamenteuses. <sup>22</sup>

Il n'existe pas de définition sur la valeur seuil de cette polymédication, mais il est certain que le nombre augmente avec l'âge, en effet 67% des personnes âgées de 65 ans et plus ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois contre 35% pour les moins de 65 ans. <sup>6</sup> Parmi les molécules les plus consommées, on retrouve les antihypertenseurs dont les diurétiques à 68%, suivis des agents anti-thrombotiques à 39%. Les médicaments agissant sur le système nerveux sont également très utilisés, notamment les anxiolytiques à 22%, les antidépresseurs à 16% et les hypnotiques à 12%. <sup>20</sup>

Ce phénomène n'est pas sans conséquence. En effet, il est associé à un coût de santé plus élevé, à un risque d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, de non-adhésion et de réduction de capacité fonctionnelle qui conduit à de multiples syndromes gériatriques. <sup>25-</sup>

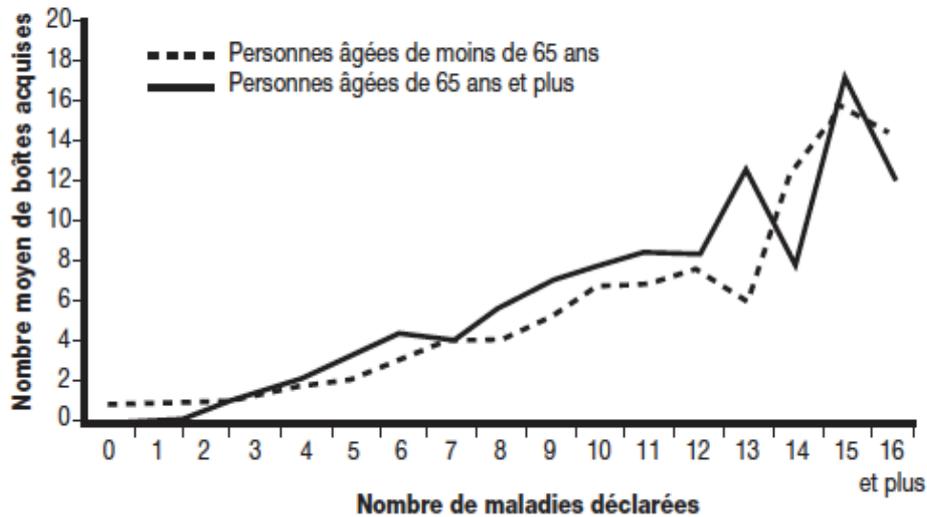
27

De manière plus précise, la polymédication est associée à un risque accru de développer un effet indésirable, soit 88% de risque chez les patients prenant 5 médicaments ou plus <sup>27</sup>, sachant que chaque médicament supplémentaire augmente de 8,6% ce risque. <sup>28</sup> Par ailleurs, ces mêmes patients développent un déclin fonctionnel, notamment une diminution des capacités à effectuer des activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) ainsi qu'une diminution du fonctionnement physique. De plus, il a été prouvé que la consommation de plusieurs médicaments est étroitement liée à un risque de troubles cognitifs, plus précisément de démence.

Mais ce ne sont pas les seules conséquences, nous notons également un risque de chutes pour l'utilisation concomitante de 4 médicaments ou plus, avec pour chaque médicament supplémentaire, un risque augmenté de 7%. De manière plus rare, le risque de malnutrition peut également être signalé, en effet une prise importante de médicaments est associée à une réduction de l'apport en fibres, en vitamines liposolubles mais aussi en minéraux. Pour finir, la non-adhérence s'élève à 35% lorsqu'un patient prend plus de 5 médicaments.

Par ailleurs, les coûts de santé sont aussi augmentés par le coût du médicament. Les dépenses en médicaments sont augmentées de 6,2 à 7,3% respectivement pour plus de 5 médicaments et 10 médicaments <sup>27</sup> mais aussi de l'hospitalisation, soit de l'ordre de 5 à 10% pour les personnes de plus de 65 ans et 20% pour les plus de 80 ans. <sup>29</sup>

Figure 4 : nombre moyen de boîtes de médicaments délivrées en un mois selon le nombre de pathologies déclarées



Source : CREDES

### 5.3 Modification de l'organisme

#### 5.3.1 Modification physiologique

Les changements qui constituent et influencent le vieillissement sont complexes. Ils ne sont ni linéaires, ni constants, et ne sont que vaguement associés à l'âge d'une personne en années révolues. En effet, certaines personnes de 70 ans jouissent de bonnes aptitudes fonctionnelles physiques et mentales, alors que d'autres peuvent être fragilisées et peuvent nécessiter d'une aide significative pour assurer leurs besoins élémentaires. Cela s'explique en partie parce que la plupart des mécanismes du vieillissement sont aléatoires. Mais aussi parce que ces changements sont fortement influencés par l'environnement et les comportements de l'individu.

##### 5.3.1.1 Appareil locomoteur

Les os vont subir des modifications au fil du temps malgré leur apparence inchangée, à première vue. Ils ont tendance à devenir moins denses, entraînant alors une ostéopénie et à terme une ostéoporose.

Cette perte de densité est la conséquence d'un déséquilibre de la réabsorption du calcium, le tissu osseux devient alors fragilisé et plus poreux, ce qui conduit à un risque accru de fractures, notamment le fémur, les hanches, et les os de la colonne vertébrale. Par ailleurs, la quantité de tissu musculaire et la force musculaire diminuent de 10 à 15% au cours du vieillissement, induisant une sarcopénie. De plus, l'atrophie des fibres musculaires se traduit par une augmentation du pourcentage du tissu graisseux.<sup>5,30</sup>

#### *5.3.1.2 L'appareil digestif*

Il est, lui aussi, le siège de modifications lors du vieillissement, mais de façon moindre comparé aux autres organes. En effet, nous retrouvons une diminution du flux salivaire, une diminution de la sécrétion acide et une hypochlorhydrie gastrique. Ces différents changements induisent une baisse de l'absorption, notamment du fer, du calcium mais aussi la vitamine B12.<sup>5</sup>

De plus, le temps de transit intestinal est ralenti par diminution du péristaltisme ce qui favorise la survenue de ballonnement et constipation. Par ailleurs, la vascularisation s'amenuise également.<sup>31</sup>

#### *5.3.1.3 L'appareil cardiovasculaire*

Le débit cardiaque est ralenti par diminution progressive des cardiomyocytes suite au processus d'apoptose et de nécrose. Le cœur étant l'organe permettant la perfusion d'autres organes, nombre d'entre eux seront touchés sur le plan fonctionnel. Les effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire se font surtout ressentir sur le plan vasculaire, en effet le réseau artériel se rigidifie, ce qui entraîne une augmentation des résistances périphériques. D'autre part, les barorécepteurs voient leur sensibilité s'affaiblir : l'hypotension orthostatique, qui en est la conséquence, se révèle plus fréquente que d'habitude, responsable essentiellement de chute chez le sujet âgé.<sup>5,31</sup>

#### 5.3.1.4 *La fonction hépatique*

Le foie n'est que très peu impacté. Bien que son métabolisme soit quelque peu diminué, l'atténuation de son activité n'est pas problématique. Cependant, il ne faut pas négliger les potentielles difficultés, notamment les inhibitions et inductions enzymatiques.<sup>31</sup>

#### 5.3.1.5 *La fonction rénale*

Cette dernière est profondément altérée avec le temps, tant sur le plan anatomique que physiologique. On retrouve alors une atrophie rénale avec une diminution progressive du nombre de néphrons fonctionnels. Le rein ne parvient plus à s'adapter face à une situation inhabituelle concernant l'eau, les électrolytes ou le pH. En effet, suite à un accroissement de l'âge et une diminution de la fonction rénale, le pH gastrique augmente.<sup>5,31</sup>

#### 5.3.1.6 *Le système nerveux*

A tout âge, les informations se propagent sous forme d'influx nerveux le long des membranes neuronales, on parle alors de dépolarisation de la membrane. Au fil du temps, la vitesse mais aussi l'amplitude de l'onde de dépolarisation diminuent de manière linéaire, ainsi la transmission d'information est altérée.<sup>32</sup> Le vieillissement cérébral est également synonyme d'atrophie du cortex cérébral suite notamment à l'atrophie du corps cellulaire et la diminution de l'arborisation des neurones.<sup>33</sup> Ce phénomène entraîne une perte globale de 30% de la masse cérébrale à 80 ans.<sup>5</sup> Par ailleurs, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente, ce qui la rend moins sélective, ainsi son rôle protecteur est moins efficace. Dans certains cas, l'affinité des récepteurs s'amenuise, dans d'autres cas la sensibilité des récepteurs s'accroît, comme pour les benzodiazépines et opioïdes, ce qui conduit à certains effets indésirables dans la population âgée<sup>31</sup>.

## Modification des effets pharmacologiques des médicaments

Les effets pharmacologiques observés chez le sujet âgé peuvent être différents de ceux mis en évidence avec la même dose chez un sujet plus jeune du même sexe et de poids comparable. Ces différents changements peuvent être dus à des modifications d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. La variabilité de la pharmacocinétique et pharmacodynamique observée chez les patients plus jeunes augmente de manière exponentielle chez la personne âgée.<sup>34</sup>

### *5.3.1.7 Modifications pharmacocinétiques*

L'âge, en dehors de toute pathologie, peut agir sur les paramètres contrôlant la pharmacocinétique et donc sur la concentration des médicaments. La pharmacocinétique est le cheminement d'un médicament dans l'organisme<sup>35</sup>, en d'autres termes il s'agit du devenir de la molécule dans l'organisme. Elle suit en général quatre phases qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

Toutes les étapes du devenir des médicaments dans l'organisme peuvent être influencées par le vieillissement.<sup>36</sup> Une diminution du volume, du poids et de la capacité de réserve de chaque organe se produit généralement à partir de 60 ans avec 25% de perte fonctionnelle.<sup>34</sup> Ces changements font que les personnes âgées sont plus exposées aux effets indésirables des médicaments, notamment lors d'administrations chroniques.

Tableau 1 : modifications physiologiques dues à l'âge

<b>Absorption</b>	Diminution de la sécrétion acide gastrique Diminution de la vitesse de vidange gastrique Diminution de la motilité gastrointestinale Diminution du débit sanguin Diminution de la surface d'absorption
<b>Distribution</b>	Diminution de la masse corporelle Diminution de l'eau corporelle Diminution de l'albuminémie Diminution de la vascularisation tissulaire Augmentation relative de la masse grasseuse Augmentation de $\alpha$ 1-glycoprotéine acide
<b>Métabolisme</b>	Diminution de la masse hépatique Diminution du flux sanguin hépatique Diminution du pouvoir métabolique hépatique
<b>Excretion</b>	Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la fonction tubulaire

#### 5.3.1.7.1 Absorption

L'absorption définit le trajet du médicament du site d'administration à la circulation générale. Pour un médicament administré par voie orale (*per os*) l'absorption correspond au franchissement de la barrière intestinale et au passage hépatique (*via* la veine porte) avant la diffusion dans la circulation générale.<sup>35</sup> Cette étape se détermine par la biodisponibilité absolue, c'est-à-dire le rapport des expositions obtenues après administration orale et intraveineuse. Cela correspond à la fraction qui a rejoint la circulation générale.

Les changements liés à l'âge au niveau du tractus gastro-intestinal peuvent impacter l'absorption des médicaments. Ces changements comprennent une diminution de sécrétion de l'acide gastrique, un retard de la vidange gastrique, un ralentissement du temps de transit ainsi qu'une diminution du débit sanguin gastro-intestinal.<sup>34</sup>

Pour les médicaments d'administration *per os*, l'absorption des médicaments est peu modifiée chez le sujet âgé du fait d'une altération peu significative de l'état de la muqueuse gastrique par rapport à l'adulte jeune.<sup>31,36</sup> En effet, la plupart des médicaments subissant une diffusion passive dans le tractus gastro-intestinal ne connaissent qu'un léger retard d'absorption et aucun changement global dans l'étendue de l'absorption.<sup>34</sup> Par ailleurs, bien que certains remaniements apparaissent au niveau de l'intestin grêle, notamment une surface d'échange atrophiée, un péristaltisme ralenti et une vascularisation affaiblie, ils n'ont qu'une faible influence sur l'absorption. Concernant les médicaments d'administration *percutanée*, l'absorption peut également voir quelques modifications, notamment en raison d'une atrophie du derme et de l'épiderme mais aussi en raison d'une perfusion sanguine plus faible des tissus. C'est également le cas pour les médicaments d'administration sous-cutanée ou musculaire.<sup>37</sup>

Malgré tout, il reste indispensable de considérer ces modifications physiologiques dues à l'âge rencontrées au cours du phénomène d'absorption, ces dernières étant susceptibles de modifier la pharmacocinétique de certains médicaments. En général, le changement pharmacocinétique se situe au niveau de la vitesse d'absorption plutôt que de la quantité absorbée. De plus, le changement de pH peut entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules<sup>38</sup>, en particulier celles ayant des propriétés basiques

#### 5.3.1.7.2 Distribution

Il est indispensable pour la majorité des médicaments de quitter le compartiment sanguin pour être distribués dans des compartiments tissulaires où se situe leur site d'action. Ils se fixent de manière réversible aux protéines. La forme libre étant la seule forme active diffuse à travers les membranes.

Cette distribution est appréciée quantitativement par le volume apparent de distribution, qui peut être modifié en fonction de l'âge. Le volume dans lequel le médicament va se répartir peut-être modifié pour plusieurs raisons. A mesure que le corps vieillit, la composition de la masse corporelle change.

On note une augmentation de la masse grasseuse (multipliée par 2 entre 20 et 70 ans) au détriment de la masse musculaire (diminuée de 15% avec l'âge) <sup>6</sup>, une diminution de l'eau corporelle totale (diminuée de 10 à 15%) <sup>37</sup>, une diminution de la perfusion sanguine des tissus mais aussi une modification de la liaison aux protéines plasmatiques.

L'augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire entraîne d'une manière générale une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles. Ainsi, les molécules très lipophiles auront, chez le sujet âgé, des volumes de distribution plus grands du fait de leur répartition plus importante dans les graisses. A l'opposé, les molécules plus hydrophiles auront un plus petit volume de distribution. A titre d'exemple, la digoxine ou le lithium étant des molécules hydrophiles voient leur volume de distribution diminuer et donc leurs concentrations s'élever, exposant ainsi à un risque d'effets secondaires. A l'inverse, les benzodiazépines, médicaments lipophiles, trouvent un volume de distribution plus grand, ce qui en conséquence, exposent leur effet maximal et augmente le risque d'accumulation en cas d'utilisation prolongée. <sup>34,39,40</sup> Par ailleurs, il est important de rappeler que la demi-vie plasmatique d'un médicament change avec son volume de distribution, ainsi un volume de distribution plus élevé implique une augmentation de la demi-vie et du temps pour atteindre la concentration sérique d'équilibre, ce qui peut avoir comme conséquence une surmédication. <sup>37</sup>

Dans le sang, les médicaments peuvent se lier réversiblement sur différentes protéines. Chez le sujet âgé, la concentration en protéine totale ne varie que légèrement mais la répartition peut être différente. Le pourcentage de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est un facteur déterminant dans l'intensité de son action pharmacologique. En effet, seule la concentration libre se répartit dans les tissus, principalement par un phénomène de diffusion passive, elle est donc la seule forme active pharmacologiquement. <sup>36</sup> La liaison peut aussi être modifiée dans certains états pathologiques (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale), au cours d'interactions médicamenteuses ou en fonction de l'âge. De plus, les médicaments sont liés de manière différente tant sur le plan quantitatif que qualitatif suivant que ce sont des molécules à caractère acide ou basique.

L'albumine, l' $\alpha$ 1 glycoprotéine et les lipoprotéines sont les principales protéines de liaison. Présentes à des concentrations différentes, leur capacité de fixation n'est pas la même selon le caractère acide, basique ou neutre des médicaments. Au cours du vieillissement, la concentration en albumine diminue de 10%, ainsi le pourcentage de fixation à cette protéine diminue conduisant à une augmentation de la fraction libre du médicament et donc potentiellement une toxicité. Concernant les lipoprotéines, ces dernières augmentent avec l'âge. Mais leur rôle étant moins important que l'albumine, leurs variations ont peu ou pas de répercussion sur la pharmacocinétique des médicaments qui y sont liés.

#### 5.3.1.7.3 Métabolisme

Le métabolisme des médicaments se produit principalement dans le foie. Certains médicaments sont métabolisés en proportion importante, en conséquence, toutes les modifications physiologiques de la fonction hépatique dues à l'âge seront susceptibles d'avoir des répercussions sur leur métabolisation. En fonction de l'âge, le volume des hépatocytes ne semble pas changé, cependant on observe une diminution de la masse hépatique de 25 à 35% accompagnée d'une diminution de 40% du flux sanguin hépatique<sup>41</sup> et donc une diminution du pouvoir métabolique hépatique de 30% après 70 ans.<sup>34</sup> Les voies métaboliques de phase I (oxydation et réduction), en particulier les réactions d'oxydation sont les plus touchées avec l'âge en raison de la diminution de l'activité des enzymes microsomales et en particulier du cytochrome P450. Peu ou pas de changement sont observés dans les processus de conjugaison et biotransformations de phase II.<sup>36</sup>

Une diminution du métabolisme dans son intensité peut avoir une conséquence directe sur la biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important. Si le métabolisme est saturé, la biodisponibilité augmente et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître en raison d'une grande concentration circulante en principe actif. La diminution de l'effet de premier passage hépatique peut avoir des conséquences cliniques qui imposent de diminuer les doses des médicaments pour lesquels cet effet est important.

Tableau 2 : médicaments couramment utilisés présentant un métabolisme de phase I et II

Drugs	Metabolism	
	Phase I	Phase II
Cardiovascular agents	Atorvastatin Propranolol Quinidine Simvastatin	Procainamide
Hypnotic agents, sedatives <sup>a</sup>	Alprazolam Chlordiazepoxide Diazepam Diphenhydramine Eszopiclone Flurazepam Quazepam Ramelteon Zolpidem	Lorazepam Oxazepam Zaleplon
Analgesic agents	Ibuprofen Meperidine Tramadol	Acetaminophen
Antidepressant agents	Amitriptyline Citalopram Desipramine Fluoxetine Nortriptyline Sertraline Venlafaxine	
Other agents	Barbiturates Carbamazepine Phenytoin Risperidone Theophylline	Valproic acid

a. Benzodiazepines and nonbenzodiazepines.

#### 5.3.1.7.4 Élimination

Le flux sanguin rénal diminue avec l'âge, notamment après 40 ans.<sup>5</sup> En dehors de toute pathologie spécifique, une diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge est normale. On observe également une perte de la fonction tubulaire et une diminution de la capacité de réabsorption. Collectivement, ces paramètres entraînent une diminution constante de la clairance de la créatinine, en moyenne de 0,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par année de vie à partir de 40 ans<sup>42</sup>, et ainsi une diminution de l'élimination des médicaments excrétés par le rein. En parallèle, on remarque un allongement de la demi-vie d'élimination ainsi qu'une augmentation des concentrations à l'équilibre.<sup>36</sup>

La voie rénale est la voie d'élimination des composés hydrosolubles, ainsi pour les médicaments éliminés par cette voie, leur pharmacocinétique peut être considérablement modifiée en raison d'une diminution de la capacité rénale. C'est le cas des antibiotiques hydrosolubles, des diurétiques, de la digoxine ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens.<sup>41</sup>

### *5.3.1.8 Modifications pharmacodynamiques*

Bien que les changements pharmacocinétiques survenant avec le vieillissement soient très bien connus, peu d'informations subsistent concernant les changements pharmacodynamiques. Tout d'abord, la pharmacodynamie est définie comme la relation entre les concentrations de médicaments dans la circulation systémique et la réponse pharmacologique observée.<sup>43</sup>

Les réponses pharmacodynamiques dépendent de plusieurs facteurs tels que le nombre et l'affinité des récepteurs, les mécanismes de transduction du signal, les réponses cellulaires, etc...<sup>38,41</sup> En effet, le vieillissement entraîne la plupart du temps, des réponses différentes à la même concentration de médicament selon l'âge des individus. Bien que le résultat final soit une sensibilité accrue aux effets d'un médicaments, expliquée le plus souvent par une moindre capacité à maintenir l'homéostasie<sup>43</sup> ou encore par l'altération de la liaison avec le récepteur<sup>40</sup>, la réactivité aux médicaments peut également augmenter avec l'âge, cela s'explique au niveau moléculaire.

La sensibilité et réactivité accrue font que les personnes âgées atteignent un effet médicamenteux seuil d'évènement indésirable à des concentrations plus faibles que les personnes plus jeunes.<sup>43</sup>

Figure 5 : différence de sensibilité et de réactivité entre une population jeune et âgée

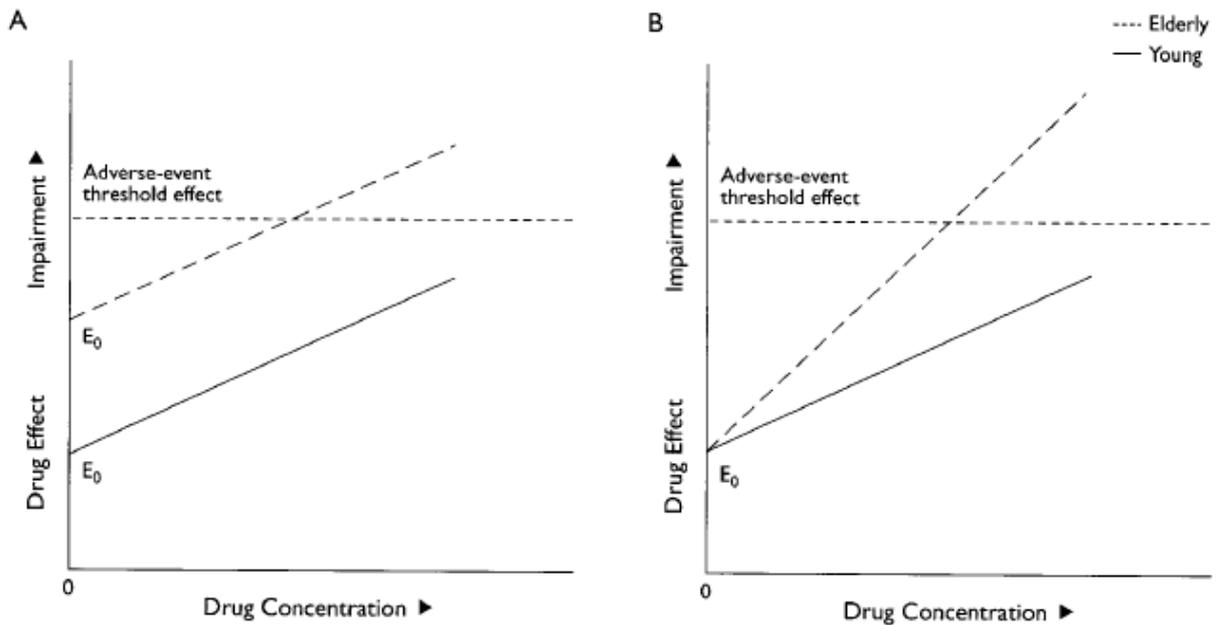


Figure. (A) Baseline and (B) sensitivity differences between young and elderly adults.  $E_0$  = baseline effect before drug administration when drug concentrations are zero.

Les interactions pharmacodynamiques peuvent être classées en 3 domaines : les interactions se produisant sur un seul site récepteur, celles se produisant dans divers sites récepteurs ainsi que les interactions générales non spécifiques médiées par des sites d'actions non spécifiés.

44

Tableau 3 : altération des différents récepteurs avec le vieillissement

Receptor	Tissue	Physiological change	Receptor density
Muscarinic	Brain	Diminished memory	Diminished
Parathyroid hormone	Kidney	Diminished activation of vitamin D	Diminished
$\beta$ -adrenergic	Heart	Rate and contractility	Slight decrease
$\alpha_1$ -adrenergic	Liver	No change in glycogenolysis	Diminished
Opioid	Brain	Anorexia, hypodipsia	Diminished

De nombreux changements influent sur la neurotransmission et prédisposent les sujets âgés à des effets indésirables. Ils peuvent toucher différentes régions du cerveau. On note une altération du nombre de neurones et de récepteurs mais aussi des changements dans le métabolisme des neurotransmetteurs.

Par exemple, les modifications du système de neurotransmetteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) augmentent la sensibilité des patients âgés aux effets indésirables des benzodiazépines tels que l'ataxie, la sédation et les troubles cognitifs.<sup>34</sup> Sont aussi concernés les antidépresseurs tricycliques, les opiacés.

Parmi les altérations des récepteurs, on note d'une part une réduction de la réponse aux récepteurs beta-adrénergiques induisant une sensibilité du myocarde au catécholamine (adrénaline, noradrénaline, dopamine) plus faible, induite par une incapacité à activer l'adénylate cyclase.<sup>38</sup> D'autre part, il est à noter un dysfonctionnement du système cholinergique avec une diminution du nombre de récepteurs muscariniques de l'acétylcholine<sup>38</sup> associé à une perte de mémoire. Il en est de même pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , responsable du changement de comportement chez les personnes âgées pour les médicaments se liant à ces récepteurs. L'âge provoque également une diminution de la réactivité au calcium et sa mobilisation, le calcium étant nécessaire pour différentes fonctions notamment la sécrétion, la neurotransmission, la contraction musculaire et la division cellulaire. Ainsi, sa diminution peut affecter tous ces processus.<sup>45</sup>

Par ailleurs, les mécanismes homéostatiques des fluides et des électrolytes diminuent. On remarque une diminution du débit de filtration glomérulaire, une diminution de la capacité du rein à concentrer les urines, une diminution de la réponse de l'aldostérone à l'hyperkaliémie et une diminution de la réponse à l'hormone antidiurétique. S'en suit alors une capacité amoindrie à faire face aux effets indésirables des médicaments tels que l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie, la déshydratation, etc.<sup>34</sup>

Ainsi, les changements pharmacodynamiques, bien que moins connus, doivent être pris en compte dans la prescription, notamment pour la dose prescrite mais aussi le bénéfice/risque de cette prescription.<sup>45</sup> Ces altérations pharmacodynamiques augmentent la complexité d'un dosage approprié et la surveillance de la réponse clinique aux médicaments.<sup>34</sup>

### 6.1 Définitions

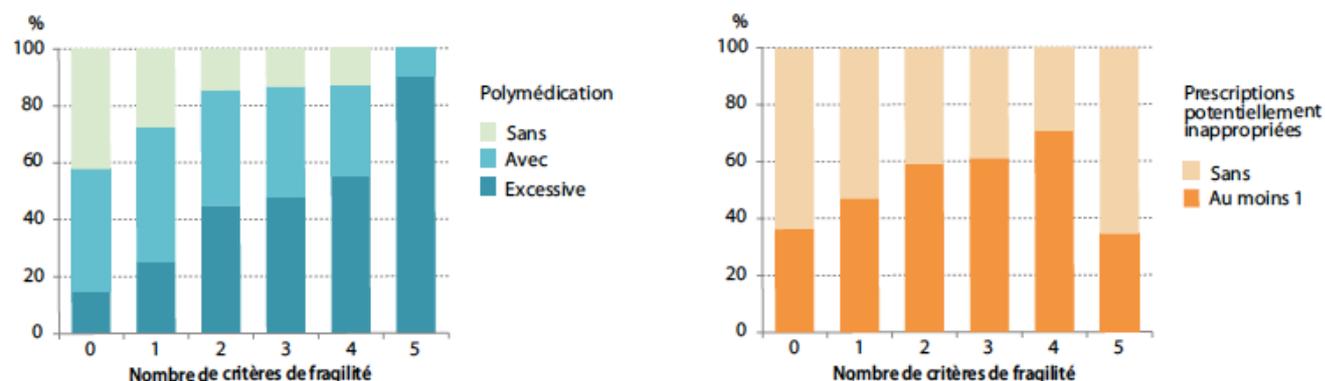
Le terme iatrogénèse provient du grec *iatros* = médecin et *génos* = origine, causes. Il signifie donc « qui est provoqué par le médecin ». Par extension, l'iatrogénèse médicamenteuse correspond à toute pathologie ou manifestation clinique indésirable pour le patient, induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments.<sup>46</sup> Cependant, il s'agit d'un terme peu précis qui peut regrouper plusieurs situations dont les prescriptions de médicaments potentiellement inappropriés. Nous pouvons les définir comme étant l'utilisation de médicaments ayant plus de risques que de bénéfices pour le patient, pouvant ainsi être responsables d'interactions sur le plan clinique.<sup>47</sup> Il existe plusieurs indicateurs de ces prescriptions inappropriées, la plupart sont dites « explicites » car ils sont basés sur des critères, d'autres sont « implicites » et basés sur des jugements.<sup>47</sup>

Il n'est pas sans savoir que la prescription médicamenteuse pour les personnes âgées est souvent complexe compte tenu de l'hétérogénéité des états de santé et des statuts fonctionnels au sein de cette population.

Bien que le médicament soit avant tout une chance pour le malade âgé pouvant garantir un « vieillissement réussi », les risques d'une prescription médicamenteuse sont majorés chez les sujets de plus de 65 ans<sup>40</sup>, entraînant une augmentation de la morbi-mortalité, des effets indésirables et la fréquence des hospitalisations.<sup>48</sup> Cependant, il est important de notifier au sein de cette notion que l'âge en lui-même n'est pas un facteur de risque d'accident iatrogénique mais il représente cependant un facteur de gravité.<sup>49</sup>

La fragilité et la polymédication sont étroitement liées. En effet, on remarque que la prévalence de la polymédication et des prescriptions potentiellement inappropriées augmente avec le nombre de critères de fragilité.

Figure 6 : prévalence de la polymédication et des prescriptions potentiellement inappropriées en fonction des critères de fragilité



Source : IRDES

Le risque iatrogénique est sous l'influence de plusieurs facteurs chez le sujet âgé :

- Liés au sujet telles que les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques,
- Liés au traitement, on retrouve la polypathologie et la polymédication, les médicaments dits à marge thérapeutique étroite,
- Évènements intercurrents aigus.

La médication inappropriée varie selon les caractéristiques démographiques des patients. En effet, il a été démontré un taux plus important de prescriptions inappropriées chez les femmes, mais aussi chez les personnes de plus de 80 ans. Concernant les sources de données nationales, plusieurs études rapportent des taux supérieurs de médication inappropriée pour les patients au faible revenu et faible ressource. En parallèle, 3 études apportent une relation entre la médication inappropriée et le nombre de médicaments par prescription.<sup>50</sup>

## 6.2 Caractère des ordonnances

### 6.2.1 Under-use

L'under-use ou insuffisance de traitement, introduit en France en 2005, est définie comme « l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez un sujet ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. »<sup>51</sup>.

On retrouve notamment une insuffisance de bi- voire tri-thérapie face à une hypertension artérielle mais aussi une insuffisance des antiagrégants plaquettaires et bêtabloquants lors d'insuffisance coronaire, une sous-utilisation du calcium, de la vitamine D et des biphosphonates lors d'ostéoporose fracturaire, ainsi qu'une insuffisance de traitements par antidépresseurs face à la dépression du sujet âgé.<sup>49</sup> Selon une étude Néerlandaise, 43% des patients polymédiqués étaient sous-traités.<sup>52</sup>

### 6.2.2 Over-use

Par définition, c'est l'excès de traitement. La HAS l'a défini comme l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication, ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu (SMR) insuffisant). Selon l'IRDES, près de 40% des ordonnances des sujets de 80 ans et plus comprenaient au moins un médicament avec un SMR insuffisant.<sup>49</sup>

Les classes médicamenteuses concernées sont les benzodiazépines qui se trouvent en tête de liste, en effet elles sont prescrites en excès devant une insomnie ou en raison de la méconnaissance d'un syndrome dépressif, ou encore devant une anxiété relevant d'un traitement antidépresseur. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont également concernés.

<sup>51</sup> Environ, 13,5% des patients âgés polymédiqués seraient sur-traité. <sup>52</sup>

### 6.2.3 Misuse

C'est l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. En effet, les molécules en misuse sont potentiellement indiquées mais le risque encouru chez un patient donné est supérieur au bénéfice attendu. Les médicaments les plus concernés sont les hypnotiques, les antiagrégants plaquettaires, les antidiabétiques oraux, les anticholinergiques, les antiarhythmiques.<sup>51</sup>

### 6.3 Les prescriptions potentiellement inappropriées

Des listes de prescriptions potentiellement inappropriées en gériatrie ont été établies, en impliquant ces critères d'over-, under- et misuse, afin d'améliorer la qualité de prise en charge et de déterminer les risques associés à l'exposition aux médicaments potentiellement inappropriés dans une population de personnes âgées.

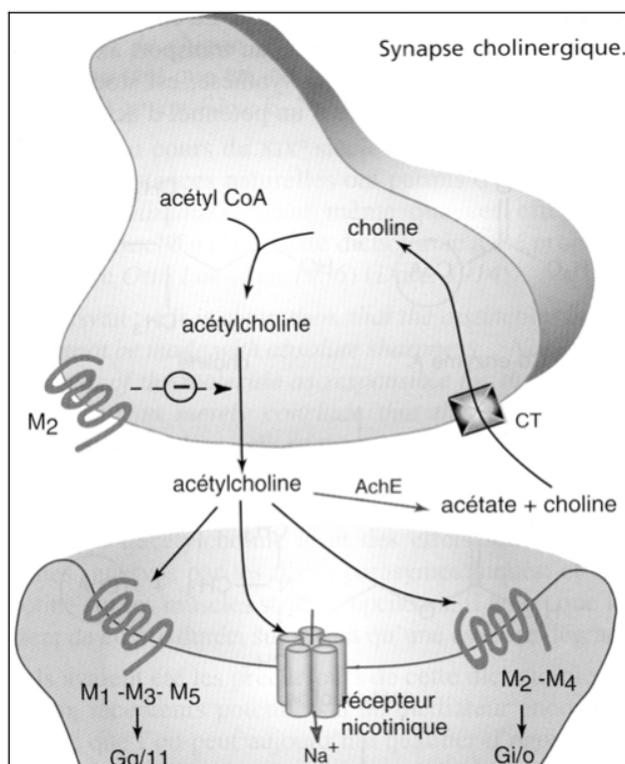
De nombreux médicaments sont dotés de propriétés anticholinergiques, plus ou moins connus. Certains sont potentiellement inappropriés et leur accumulation est source d'iatrogénie. De plus, un déficit de la fonction rénale requiert une attention particulière quant à la prescription médicale, en effet certains médicaments nécessitent une adaptation posologique et dans le cas contraire, peuvent conduire à un surdosage.

#### 6.3.1 Système cholinergique

##### 6.3.1.1 Mécanisme d'action

L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions corporelles majeures du système nerveux central et périphérique.<sup>53</sup> Elle est synthétisée par la cellule présynaptique à partir de la choline et de l'acétyl-CoA grâce à l'action enzymatique de la cholinacétyltransférase. Elle interagit avec plusieurs récepteurs situés sur les cellules pré- et post-synaptiques : les **récepteurs nicotiques d'action rapide** et **muscariniques d'action plus lente**.<sup>54</sup> L'acétylcholine est ensuite éliminée de la fente synaptique par l'acétylcholinestérase. Au niveau central, le neurotransmetteur permet entre autre la coordination des mouvements, la mémorisation et l'apprentissage mais aussi la régulation du comportement et de l'humeur. Au niveau périphérique, l'acétylcholine permet les transmissions des voies motrices jusqu'aux muscles squelettiques.

Figure 7 : système cholinergique



### 6.3.1.2 Les médicaments anticholinergiques

Un médicament anticholinergique ou un médicament associé à des effets anticholinergiques est par définition une molécule qui bloque l'action de l'acétylcholine en inhibant de manière compétitive l'un de ses deux récepteurs : le récepteur nicotinique ou plus majoritairement le récepteur muscarinique.<sup>55</sup> Leur effet est semblable à celle de l'atropine ; ainsi on les appelle aussi « médicaments atropiniques » ou encore « muscariniques ». <sup>54</sup> A faible dose, l'atropine entraîne une diminution des sécrétions exocrines (salivaires, bronchiques, sudorales et digestives). A plus forte dose, il provoque une mydriase, une tachycardie ainsi qu'une diminution de la motilité intestinale et du tractus urinaire. Certains de ces effets sont utilisés en thérapeutique pour des troubles cliniques tels que la maladie de Parkinson mais aussi dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (*ipratropium*) ou encore l'incontinence urinaire (*oxybutinine*).<sup>55-57</sup> Ils sont alors bien connus des gériatres. À contrario, dans d'autres cas ces effets sont considérés comme étant des effets secondaires et non voulus.

Les médicaments anticholinergiques sont très largement prescrits chez les sujets âgés avec 51% des patients ayant au moins un médicament anticholinergique prescrit <sup>57</sup>. Cependant, l'augmentation de la charge anticholinergique globale étant proportionnelle au nombre de médicaments à propriété anticholinergique mais aussi à la charge individuelle de chaque médicament, elle est associée à des résultats néfastes dans la population âgée. En effet, la charge anticholinergique devrait être considérée comme un problème émergent.

#### *6.3.1.3 Effets indésirables*

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets indésirables de l'action anticholinergique en raison des changements physiologiques liés à l'âge, influençant ainsi la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. D'autre part, les sujets âgés sont plus exposés aux médicaments anticholinergiques du fait de leur polyopathie qui les conduit à une polymédication, qu'il s'agisse d'une prescription médicale ou d'automédication.

Les médicaments anticholinergiques peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables tant centraux que périphériques <sup>55</sup>, les effets indésirables centraux étant plus marqués que chez les sujets jeunes.

#### **Effets secondaires centraux :**

Ils se caractérisent par des troubles de la mémoire, des troubles des fonctions exécutives, une confusion mentale, une désorientation spatio-temporelle, une agitation, des hallucinations et des troubles du comportement. Les patients recevant un traitement régulier incluant un médicament anticholinergique ont un risque majoré de présenter des troubles cognitifs pouvant évoluer vers une démence authentique. En outre, plusieurs études ont montré le lien entre l'association de plusieurs médicaments anticholinergiques chez les personnes âgées et les troubles cognitifs. En effet, l'utilisation en continu de médicaments anticholinergiques au cours de l'année précédant l'évaluation cognitive est associée à un risque plus élevé de troubles cognitifs légers ainsi que de moins bonnes performances sur le temps de réaction, l'attention, la mémoire non verbale... Une étude montre que l'utilisation de cette classe de médicaments est associée à une baisse de 0,33 points du score MMSE (Mini-Mentale State Examination).<sup>58</sup>

### **Effets secondaires périphériques :**

Ils se caractérisent principalement par une constipation, une rétention urinaire aigüe, une sécheresse buccale (xérostomie), une xérophtalmie, une tachycardie, une vision trouble, des troubles de l'accommodation, une mydriase ou un dérèglement de la thermorégulation avec hypo sudation. Bien qu'ils ne soient que source d'inconfort chez les personnes jeunes en bonne santé, ces effets peuvent avoir des conséquences catastrophiques chez les personnes âgées et responsables de complications.

De ces effets secondaires découle un autre risque : les chutes.<sup>57,59</sup> En effet, une confusion mentale, des étourdissements et une vision altérée peuvent expliquer le risque accru de ce syndrome gériatrique commun. Plus de la moitié des chutes entraîneraient des blessures, allant des ecchymoses, coupures et abrasions aux fractures et des traumatismes crâniens.<sup>60</sup> Une étude menée sur la population Irlandaise montre que parmi les personnes âgées de 75 ans et plus, 31% ont signalé une chute et 16% une chute blessante, et chez les plus de 85 ans, 31% ont déclaré une chute et 21% une chute blessante.<sup>60</sup>

Cette multitude d'effets indésirables peut considérablement et indirectement augmenter le risque de morbi-mortalité chez la personne âgée. En effet, ils peuvent induire une perte d'autonomie, une diminution de la qualité de vie. Ils peuvent parfois être mineurs, temporaires ou survenir comme conséquence d'une condition préexistante du patient. Cependant, pris dans leur ensemble, ils peuvent avoir des suites dramatiques sur l'état de santé de la personne âgée.

### 6.3.2 Fonction rénale

Le rein a un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments. Nombre d'entre eux sont éliminés après transformation, par voie urinaire, mais beaucoup de médicaments sont également susceptibles de perturber le fonctionnement des reins. La physiopathologie de l'atteinte rénale d'origine médicamenteuse n'est pas univoque. La toxicité rénale est notamment favorisée par les associations médicamenteuses et par la non-adaptation des posologies en fonction de la filtration glomérulaire. Ainsi, la prescription de médicaments ayant un impact sur les reins nécessite donc de prendre des précautions, en fonction du débit

de filtration glomérulaire après évaluation de la fonction rénale du patient, afin de limiter les effets secondaires de ces médicaments.

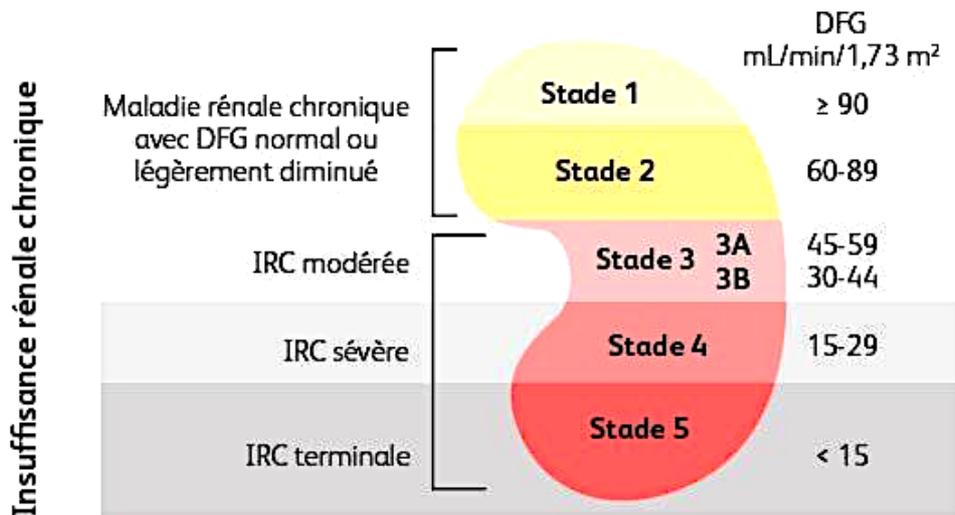
Bien que plusieurs formules soient disponibles pour estimer la clairance de la créatinine, la plus largement utilisée est l'équation de Cockcroft-Gault. L'équation intègre la créatinine sérique, l'âge, le sexe et le poids. Cependant, la formule sous-estime la fonction rénale pour les patients pesant moins que leur poids idéal et inversement, elle surestime la fonction rénale pour ceux pesant plus que leur poids corporel idéal.<sup>34</sup> Bien que cette formule soit peu précise chez le sujet âgé de plus de 75 ans, elle reste la référence dans les RCP des médicaments pour les adaptations posologiques à la fonction rénale.

$$\text{clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times A}{\text{créatininémie}} \times k$$

- Age en année,
- Poids en kilos,
- Créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$ ,
- K : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Les personnes âgées sont plus fréquemment atteintes d'insuffisance rénale chronique et ainsi plus vulnérables à la polymédication. Le KDIGO (The Kidney Disease Improving Global Outcomes) définit l'insuffisance rénale chronique (IRC) comme un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant au moins 3 mois.<sup>61</sup> Environ 30 à 35% de toutes les personnes âgées de 70 ans et plus et 50% des personnes âgées de 80 ans ou plus ont un DFG altéré.<sup>62</sup>

Figure 8 : stades de l'insuffisance rénale chronique selon l'HAS



L'insuffisance rénale aiguë (IRA) médicamenteuse représente 20% des étiologies des insuffisances rénales aiguës.<sup>63</sup> Son incidence est en constante augmentation, d'une part suite à l'émergence de nouvelles molécules néphrotoxiques et d'autre part suite à la multiplication des prescriptions médicamenteuses. Dans certaines études, l'IRA médicamenteuse est associée à une surmortalité, en effet une mortalité de 40% plus élevée a été recensée sur une période de 6 ans chez les personnes âgées avec un taux de filtration glomérulaire altérée recevant des médicaments ou des doses de médicaments qui étaient considérés comme inappropriées compte tenu de la fonction rénale.<sup>62</sup>

Les patients atteints de maladie rénale chronique stades 3 et 4 sont majoritairement des personnes âgées de plus de 65 ans pour deux tiers d'entre eux, et recevaient en moyenne quotidiennement 8 classes thérapeutiques différentes.<sup>64</sup> 3 classes thérapeutiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable. Sont alors concernés les inhibiteurs de la pompe à protons, les agents hypoglycémiant oraux ainsi que les statines.

A mesure que le nombre de médicaments augmente, le risque de prescription rénale inappropriée et l'apparition d'effets indésirables potentiels augmentent simultanément. Le risque d'une prescription rénale inappropriée est 5 fois plus élevé chez les patients prenant 10 médicaments en comparaison à ceux prenant 3 médicaments.<sup>65</sup>

### 6.3.3 Lutte contre les prescriptions inappropriées : les outils disponibles

#### 6.3.3.1 Critères de Beers

Beers et al ont publié en 1991 une première version des critères explicites pour une utilisation inappropriée des médicaments qui ciblait principalement les résidents âgés dans les structures d'hébergement.<sup>66</sup> Ils ont ensuite été revus en 1997, 2003 puis 2015. On y retrouve 88 médicaments ou classes thérapeutiques identifiés comme à risque. La liste est divisée en 5 catégories<sup>67</sup> :

- Les médicaments à éviter chez les personnes âgées,
- Les médicaments à éviter en présence de certaines pathologies,
- Les médicaments à utiliser en s'entourant de précautions,
- Les interactions médicamenteuses cliniquement significatives,
- Les médicaments à éviter en cas d'altération de la fonction rénale.

Ils sont également classés selon la physiologie, la classe médicamenteuse ou le nom du médicament. Cependant cet outil est peu utilisé en pratique courante du fait d'un grand nombre de médicaments peu utilisés en France. Une étude (1992-1997) se basant sur les critères de Beers ont permis de montrer qu'un quart des patients, soit 23,5%, ont reçu une médication inappropriée. La majorité de ces patients n'ont reçu qu'un médicament inapproprié parmi lesquels on retrouve principalement les benzodiazépines ainsi que l'amitryptiline.<sup>68</sup>

#### 6.3.3.2 Liste de Laroche

Présentée en 2007, c'est une liste de prescription médicamenteuse inappropriée adaptée à la pratique française. Elle cible les patients âgés de 75 ans et plus, et comporte 34 critères dont 29 médicaments ou classes thérapeutiques potentiellement inappropriées et 5 situations cliniques particulières : hypertrophie de la prostate, glaucome à angle fermé, incontinence urinaire, démence et constipation chronique. Les critères sont répartis en 3 catégories, dont le rapport bénéfice/risque, l'efficacité discutable ainsi que rapport bénéfice/risque et efficacité discutable. La liste propose également des alternatives thérapeutiques plus sûres.

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, dans la région du Nord-Pas-de Calais, 36,2% des patients ont au moins un médicament potentiellement inapproprié (MPI) de prescrit. Les 4 classes les plus impliquées sont les vasodilatateurs cérébraux (29,8%), les médicaments anticholinergiques (24,2%), les benzodiazépines à demi-vie longue (22%) et les antihypertenseurs centraux (19,4%)<sup>69</sup>.

#### 6.3.3.3 Critères STOPP/START

Il s'agit de deux listes de 115 critères de détection de prescription médicamenteuse inappropriée, développée en 2008 et mise à jour en 2014. C'est un outil utilisé en gériatrie permettant de détecter les principales interactions médicaments-médicaments mais aussi les interactions médicaments-comorbidités ou encore les principaux effets indésirables liés à la prescription de ces molécules.

La première liste permet d'identifier les omissions de prescription chez les personnes âgées dite *screening tool to alert doctors to right treatment (critères START)*. À ces critères a été ajoutée une liste de critères négatifs dite *screening tool of older persons' prescriptions (critères STOPP)* afin de composer l'outil final. La liste STOPP reprend 65 MPI parmi les plus fréquents chez les personnes de 65 ans et plus.

Ces critères permettent avant tout d'améliorer considérablement la qualité de la prescription. Utilisés dans les 72 heures suivant une hospitalisation, ils réduisent non seulement la survenue d'effets indésirables mais également la durée du séjour.<sup>70</sup>

#### 6.3.3.4 Guide PAPA

Il s'agit d'un guide de prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées. Publié par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) ainsi que le Conseil National Professionnel de gériatrie (CNP de gériatrie), il regroupe 42 fiches de bonne prescription médicamenteuse adaptées aux personnes de 75 ans et plus, qu'elles soient à domicile ou institutionnalisées. Il est organisé en 11 groupes dans lesquels sont réparties 42 pathologies.

Pour chaque pathologie est indiqué le but du traitement, les moyens thérapeutiques, les indications nécessaires et celles à éviter ou à discuter. On y retrouve également les recommandations quant à la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé.

#### 6.3.3.5 Échelle de mesure : charge anticholinergique

Plusieurs échelles ont été développées afin d'évaluer la charge anticholinergique de différents médicaments utilisés en gériatrie, <sup>71,72</sup> dont :

- Une échelle des médicaments anticholinergiques (anticholinergic drug scale ou ADS),
- L'échelle du fardeau cognitif anticholinergique (anticholinergic cognitive burden ou ACB),
- L'échelle du risque anticholinergique (anticholinergic risk scale ou ARS),
- L'activité anticholinergique sérique (serum anticholinergic activity ou AAS),
- L'indice de charge médicamenteuse (drug burden index ou DBI).

L'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS) compte à ce jour 64 molécules qui sont notées de manière ordinale de 0 à 3. **0** signifiant aucune activité anticholinergique connue et **3** signifiant une activité anticholinergique marquée. <sup>57</sup> Selon une étude menée en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis, l'exposition à des médicaments potentiellement anticholinergiques était respectivement de 52,7 % et 9,6 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus. <sup>73</sup>

L'échelle du fardeau cognitif (ACB) permet aux praticiens d'identifier la sévérité des effets indésirables des médicaments anticholinergiques spécifiquement sur la cognition, incluant le déclin cognitif, la confusion mentale et la démence. Le **Score 0** correspond aux médicaments ne figurant pas sur la liste, **Score 1** = médicament avec un possible effet anticholinergique sur la cognition démontré in vitro par son affinité pour le récepteur muscarinique ou par le calcul du niveau d'activité anticholinergique du sérum, mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs. **Score 2 et 3** = médicaments dont l'effet anticholinergique modéré ou sévère sur la cognition clairement établi cliniquement. Les scores 2 et 3 se différencient par leurs facultés à entraîner une confusion et leurs propriétés à pénétrer ou non la barrière hémato-encéphalique.

L'échelle du risque anticholinergique (*ARS*) permet de déterminer les potentiels anticholinergiques de ces médicaments et les classer selon une échelle de 0 à 3 selon leurs charges et risques anticholinergiques. **0** = aucune propriété anticholinergique connue, **1** = potentiel anticholinergique faible, risque faible, **2** = effet anticholinergique moyen, risque moyen, **3** = potentiel anticholinergique élevé, risque majeur.

L'activité anticholinergique sérique (*AAS*) évalue le potentiel de certains médicaments à causer des effets anticholinergiques centraux. Pour se faire, plusieurs facteurs sont pris en compte, notamment l'affinité d'un médicament et la relation dose-dépendante aux récepteurs muscariniques.<sup>74</sup>

Le dernier outil utilisé est l'indice de charge médicamenteuse (*DBI*). Il permet d'évaluer la charge à la fois sédatrice et anticholinergique des médicaments. A la différence des autres échelles, il est ajusté en fonction de la dose.<sup>57</sup> Pour chaque médicament possédant des propriétés anticholinergiques, il détermine un score compris entre **0 et 1**. Plus le DBI sera élevé, plus il y aura une altération de la fonction physique chez les personnes âgées.<sup>75,76</sup>

De nombreuses études ont montré une corrélation entre la charge anticholinergique globale d'une prescription (c'est-à-dire la somme des charges individuelles anticholinergiques de chaque médicament pris par le patient) et la survenue de troubles cognitifs, de confusions et de divers effets anticholinergiques périphériques. Les patients ayant un score ACB supérieur ou égal à 5 avaient des résultats au moins 4% inférieurs aux tests cognitifs en comparaison des personnes ne prenant pas de médicaments anticholinergiques.<sup>71</sup>

**PARTIE 2**  
**ANALYSE ET MISE EN AVANT DES  
PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT  
INAPPROPRIÉES AU SEIN D'UN EHPAD**

## 7 OBJECTIFS

Les prescriptions potentiellement inappropriées présentent un risque lors de la prise en charge des personnes âgées. Ainsi, nous avons décidé d'étudier et d'évaluer la prévalence de ces prescriptions au sein d'un établissement : l'Ehpad *Tiers-Temps* de Saint-Quentin. L'étude a pour but de mettre en avant les prescriptions et notamment les molécules concernées par ce problème majeur selon différents critères, pour ensuite définir une alternative adaptée à chaque sujet et problématique, si besoin est.

Suite aux résultats obtenus, nous avons réfléchi à des plans d'actions nécessaires à mettre en place afin de revoir à la baisse ces prescriptions et ainsi améliorer la prise en charge des patients au sein de l'établissement.

## 8 MATERIEL ET METHODE

### 8.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive des prescriptions potentiellement inappropriées des résidents de l'Ehpad de Saint-Quentin, réalisée au fur et à mesure des entrées et prescriptions des médecins au sein de l'établissement. Cette étude ne s'inscrit pas dans la loi Jardé. Cette dernière s'est déroulée sur une année entière.

### 8.2 Critères d'inclusion et non-inclusion

Pour que l'étude soit la plus représentative possible, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été décidés et adoptés. Les critères d'inclusion sont :

- Patient âgé de 75 ans et plus,
- Polymédication, c'est-à-dire  $\geq 5$  médicaments prescrits,
- Traitement de pathologie chronique par voie orale, IV et/ou IM,
- Résidents à titre définitif au sein de l'établissement,
- Médecin traitant gériatre au sein de l'établissement.

Ainsi, certains patients n'ont volontairement pas été inclus pour non-compliance aux critères, notamment les patients institutionnalisés sur une courte durée ou encore les patients dont l'âge était inférieur à 75 ans.

### 8.3 Recueil des données

A l'aide du médecin coordinateur de l'établissement, nous avons eu accès à chaque dossier des différents résidents via le réseau informatique NETSoin. A chaque nouvelle entrée, les données personnelles ainsi que médicales, notamment les résultats biologiques et les traitements prescrits, sont recueillies et inscrites dans le logiciel de leur établissement. Pour notre étude, les données ont été extraites en plusieurs parties sur un tableur Excel.

En premier lieu, les données administratives et gériatriques des patients ont été reportées, à savoir :

- L'âge,
- Le sexe,
- Les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux,
- Le GIR pour évaluer le niveau de dépendance,
- L'état nutritionnel grâce à l'IMC (Indice de Masse Corporelle),
- La présence de chute depuis l'institutionnalisation.

Ensuite, l'analyse reposait sur les données biologiques des patients, notamment l'évaluation de la fonction rénale en se basant sur le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Les ordonnances en cours des patients inclus à l'étude ont été recueillies et analysées de la manière la plus exhaustive possible afin de rechercher les prescriptions inappropriées.

### 8.4 Détermination des prescriptions inappropriées

L'analyse des prescriptions reposait sur différents éléments en utilisant plusieurs référentiels.

Dans un premier temps, nous nous sommes basés sur les critères de Beers (Annexe 3), critères permettant de classer les molécules en 3 groupes : inappropriés, potentiellement inappropriés et à utiliser avec prudence. Pour cela, chaque critère défini correspondait à un numéro, reporté dans le tableur. Nous avons ainsi pu vérifier la conformité de chaque prescription. De plus, nous avons comptabilisé le nombre de critères par ordonnance, ce qui permet d'orienter les futures mesures à prendre afin d'améliorer ces prescriptions.

Dans un second temps nous avons étudié les différentes prescriptions en prenant comme référence la liste de Laroche (Annexe 4), liste recensant les médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable chez les patients de plus de 75 ans. Comme précédemment, chaque molécule ou classe médicamenteuse a été reportée sous forme de numéro dans le tableur afin de faciliter l'étude. Dans le but d'approfondir l'analyse, nous avons étudié les critères majoritaires afin d'avoir une idée plus représentative des molécules concernées par cette non-conformité.

Ensuite, les critères START-STOPP (Annexe 5) ainsi que le guide PAPA (Annexe 6) sont également au centre de notre étude. Ces deux outils nous ont permis de classer certaines molécules comme nécessaires ou non selon les antécédents et diverses pathologies des patients. Nous avons procédé différemment par rapport aux autres outils. D'une part, pour les critères STOPP-START, nous avons divisé notre tableau en deux selon l'appartenance de la molécule à la liste des critères STOPP ou à la liste des critères START. Tous les critères STOPP ont été numérotés de A1 à N1 et les critères START de A1 à I2, tous appartenant à des sous-parties différentes. D'autre part, le guide PAPA fonctionne par pathologies, ainsi ces dernières ont été reportées dans le tableur ce qui nous a permis de constater celles étant source de prescriptions inappropriées. Ensuite, en regard de ces pathologies, nous avons comparé les recommandations de ce guide aux prescriptions faites par les médecins afin de mettre en avant les habitudes de prescription non conformes dans cette population.

Puis, nous avons également évalué la conformité des prescriptions selon la fonction rénale, en vérifiant notamment l'adaptation posologique. Pour se faire, notre référence était le site GPR, outil digital permettant une analyse complète de l'ordonnance selon la fonction rénale.

Il suffit d'indiquer la clairance et les molécules prescrites, puis les recommandations posologiques nous sont communiquées. Nous avons également utilisé le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des différentes molécules. De cette sorte, pour chaque prescription, les données ont été communiquées sur le site GPR qui recense toutes les recommandations selon le DFG, ainsi nous avons la posologie usuelle, puis la posologie adaptée à notre patient. De plus, une seconde vérification posologique a été effectuée en se basant cette fois-ci sur le RCP des médicaments.

Pour finir, il nous semblait important, au vu de la population étudiée, de vérifier la présence de médicaments aux propriétés anticholinergiques et donc de mesurer la potentielle charge anticholinergique. Pour se faire, différentes échelles étaient à notre disposition : ADS qui correspond à l'échelle des médicaments anticholinergiques, ACB qui est le fardeau cognitif anticholinergique, ARS qui mesure l'échelle des risques mais aussi l'échelle AAS qui évalue le potentiel de certaines molécules à causer des effets anticholinergiques centraux. Nous avons aussi eu recours au DBI (Drug Burden Index), outil qui permet de mesurer l'exposition globale à ces médicaments anticholinergiques. Pour procéder à cette analyse, nous nous sommes basés sur différents référentiels dont des tableaux récapitulatifs présents dans différents articles, ainsi que le site *anticholinergicscales* qui est un programme conçu pour mesurer rapidement et facilement la charge anticholinergique qu'un patient reçoit en fonction de sa pharmacothérapie.

L'analyse médicamenteuse s'est donc basée sur trois critères : la présence d'au moins un médicament non approprié, l'adaptation posologique selon la fonction rénale et la charge anticholinergique des prescriptions. Toutes les ordonnances présentant au moins un de ces critères ont été réévaluées en collaboration avec le médecin en charge du patient. Lors de l'analyse statistique, tous les médicaments ont été classés par Dénomination Commune Internationale (DCI) et classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

## 8.5 Assurance qualité

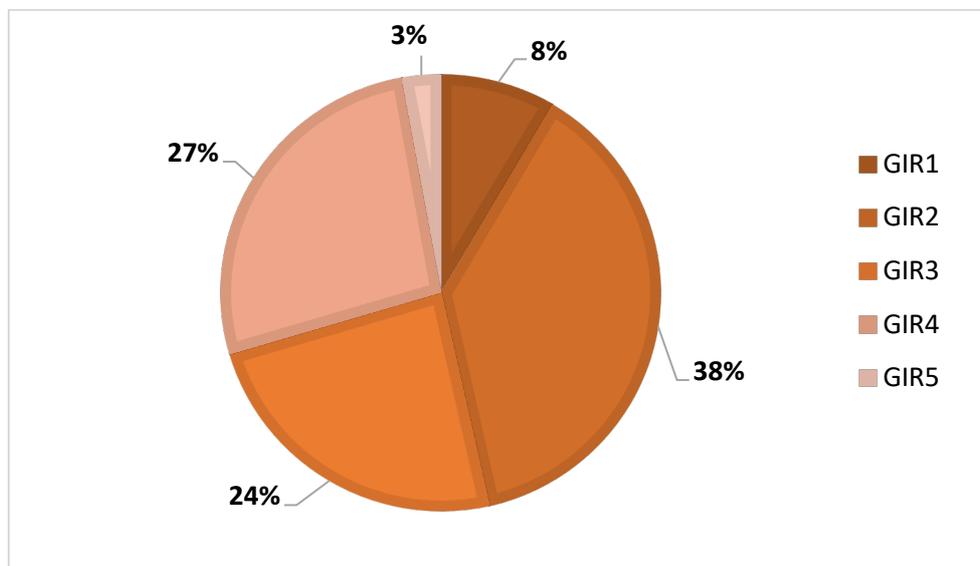
Les données recueillies au cours de l'étude ainsi que les analyses statistiques et de cohérence des prescriptions ont eu une double vérification par un pharmacien hospitalier afin d'assurer une sécurité supplémentaire quant aux résultats obtenus.

## 9 RESULTAT

### 9.1 Données démographiques

L'Ehpad compte 71 patients, 77% d'entre eux sont des femmes et 23% des hommes. L'âge moyen est de 87 ans, avec des patients âgés de 66 à 101 ans et une majorité de patients ayant entre 80 et 99 ans. Pour la plupart, il s'agit de patients en situation de dépendance, on note 38% appartenant au GIR 2 et 26% appartenant au GIR 4.

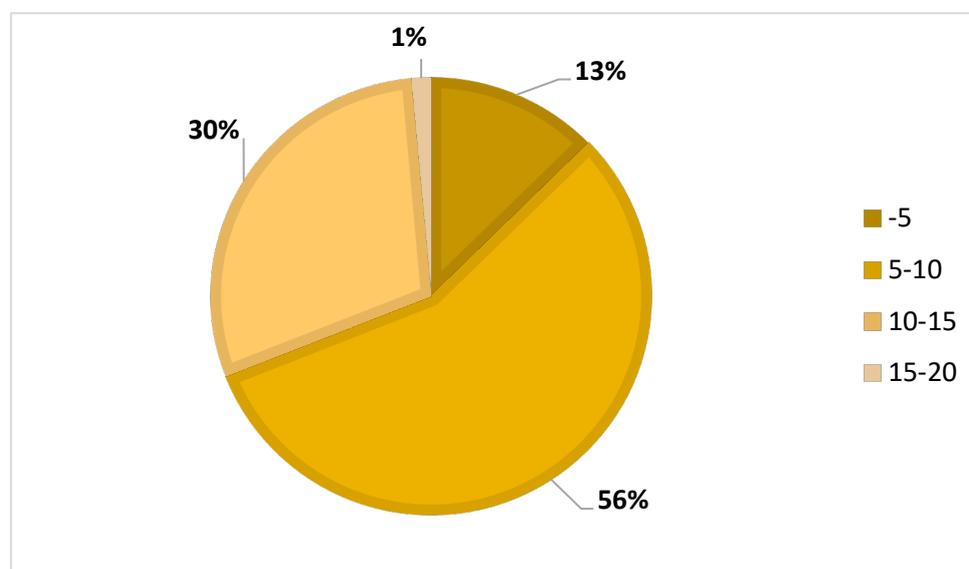
Figure 9 : situation de dépendance selon le GIR



Sur le plan nutritionnel, la majorité des patients ont un IMC dans la moyenne (32%), cependant une minorité se trouve dans les extrêmes, soit 8% en dénutrition sévère et 2% en obésité sévère. Concernant la fonction rénale, 27% de nos patients ont un DFG légèrement diminué, 49% ont une insuffisance rénale chronique modérée dont 24% classés au stade 3A et 25% au stade 3B.

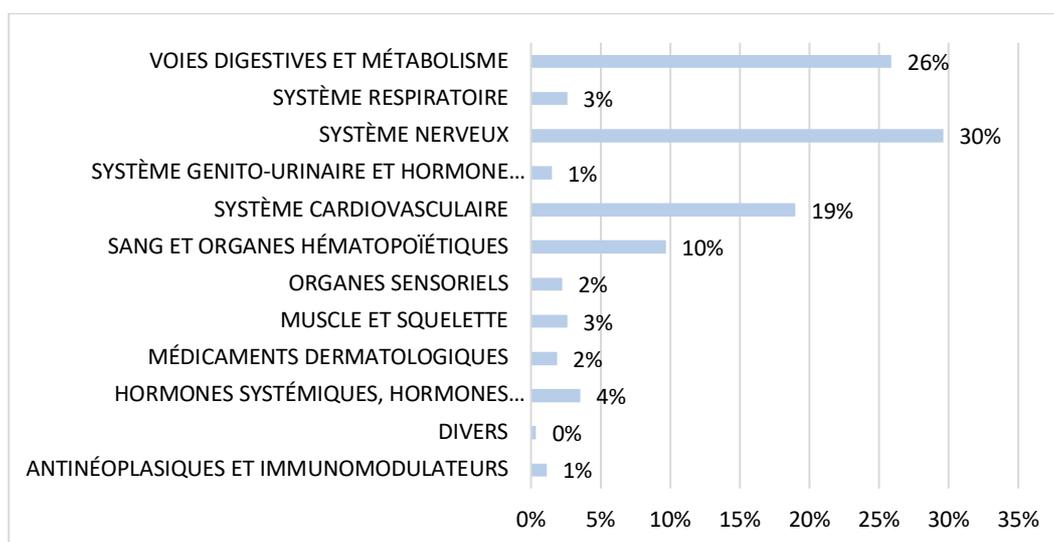
## 9.2 Prescriptions médicamenteuses

Figure 10 : nombre de médicaments prescrits par patient



Le nombre de médicaments prescrits par patient a également été recherché au sein de notre échantillon. Il en résulte une moyenne de 7 molécules différentes par patient. Pour rappel, la polymédication, c'est-à-dire l'administration d'un nombre excessif de médicaments <sup>24</sup>, s'est vu définir pour seuil de 5. Au sein de l'établissement, 56% des patients ont entre 5 et 10 lignes de médicaments, 30% entre 10 et 15 lignes, et 1% supérieur à 15 ; contre 13% ayant moins de 5 molécules différentes prescrites, soit près de 87% de patients polymédiqués.

Figure 11 : pourcentage des différentes classes ATC prescrites



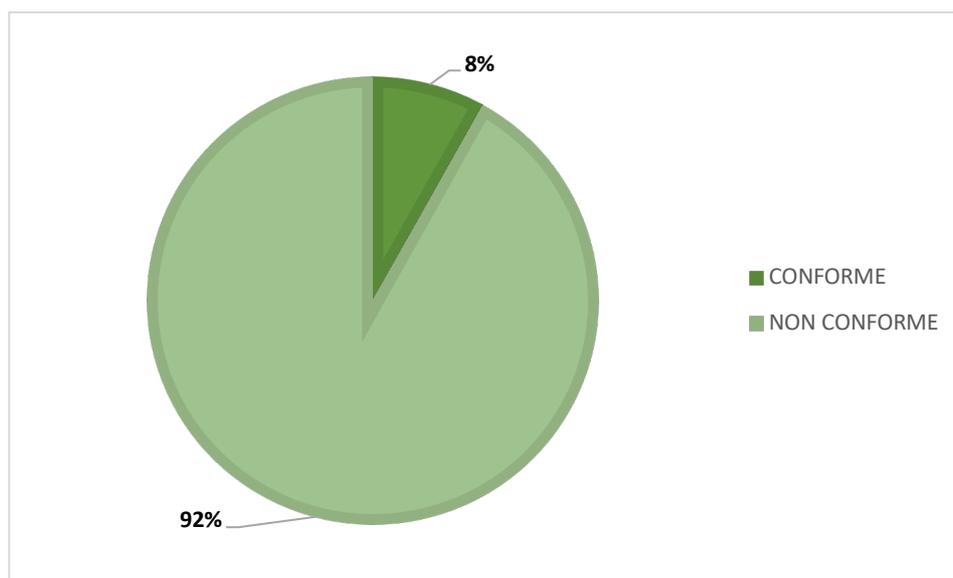
Le graphique précédent exprime les classes médicamenteuses les plus prescrites au sein de notre étude. On peut mettre en évidence une prescription importante de médicaments jouant sur le système nerveux (pour près 30% des médicaments prescrits), ainsi que ceux agissant sur les voies digestives et le métabolisme (pour 26% des médicaments prescrits). Ainsi, les médicaments étant les plus prescrits appartenant à la classe « système nerveux » sont respectivement le *paracétamol* (14%), l'*oxazepam* (9%), l'*alprazolam* (6%) et la *paroxétine* (6%). Concernant la classe « voies digestives et métabolisme », les médicaments les plus prescrits sont le *colecalférol* (26%), le *macrogol* (15%), le *potassium* (15%) et le *pantoprazole* (13%).

Pour la suite de notre étude, les analyses statistiques se sont portées uniquement sur les prescriptions sujettes à la polymédication, c'est-à-dire les prescriptions ayant au moins 5 médicaments prescrits, soit au total 62 prescriptions, 7 patients ont donc été exclus de cette étude.

### 9.3 Analyse des prescriptions inappropriées

#### 9.3.1 Critère de Beers

Figure 12 : conformité des prescriptions selon les critères de Beers



Comme expliqué précédemment, les critères de Beers permettent d'identifier une utilisation inappropriée de médicaments chez le sujet âgé. Selon les données obtenues, notre étude montre que la majorité des prescriptions ne sont pas conformes car chacune d'entre elles compte au moins 1 critère inapproprié. Cependant, lorsque l'on analyse chaque prescription, on remarque que la majorité des molécules prescrites ne comportent aucun de ces critères (69%). Cependant, toutes les prescriptions ne suivent pas les recommandations, qu'il s'agisse de médicaments à proscrire, à éviter (24%) ou nécessitant des précautions d'utilisation (7%).

Tableau 4: critère de Beers

<b>MEDICAMENT POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉ</b>			
<b>Critère</b>	<b>Molécules concernées</b>	<b>Quantité prescrite</b>	<b>Pourcentage</b>
1. Anticholinergique	1a : antiH1	1	0,36
	1b : antiparkinsonien	2	0,73
	1c : antispasmodique	0	0
3. Anti-infectieux	3a : nitrofurantoïne	0	0
4. Cardiovasculaire	4a : alpha1 bloquant	1	0,36
	4b : antihypertenseur central	0	0
	4e : digoxine	1	0,36
	4f : nifedipine	0	0
	4g : amiodarone	4	1,45
5. Système nerveux central	<b>5a : antidépresseur imipraminique</b>	<b>10</b>	<b>3,64</b>
	5b : neuroleptique	8	2,91
	5c : barbiturique	0	0
	<b>5d : benzodiazépine</b>	<b>25</b>	<b>9,09</b>
	<b>5f : apparenté aux benzodiazépines</b>	<b>17</b>	<b>6,18</b>
7. Gastro-intestinal	7b : laxatif lubrifiant	4	1,45
	<b>7c : inhibiteur pompe à protons</b>	<b>16</b>	<b>5,82</b>

<b>PATHOLOGIE</b>			
<b>Critère</b>	<b>Molécules concernées</b>	<b>Quantité prescrite</b>	<b>Pourcentage</b>
11. Système nerveux central	11a : Délire	6	2,18
	11b : Démence/Déficit cognitif	28	10,18
	11c : Antécédent de chute/fracture	24	8,73
	11d : Maladie de parkinson	1	0,36

<b>MEDICAMENTS A UTILISER AVEC PRECAUTION</b>		
<b>Critère</b>	<b>Quantité prescrite</b>	<b>Pourcentage</b>
16. Aspirine	6	2,18
17. Dabigatran/Rivaroxaban	4	1,45
19. Antipsychotique (Ox)carbamazépine Diurétique Mirtazapine ISRS ISRS Antidépresseur tricyclique Tramadol	55	20,00

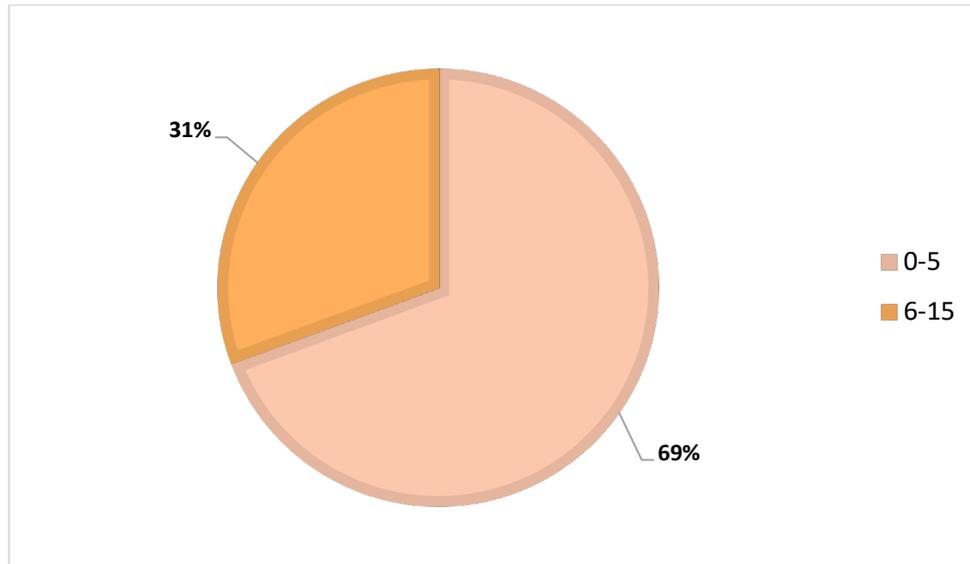
<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</b>		
<b>Critère</b>	<b>Quantité prescrite</b>	<b>Pourcentage</b>
23. Opioïde/Benzodiazépine	8	2,91
24. Opioïde/Gabapentine	1	0,36
26. Antidépresseur tricyclique ISRS ISRS Antipsychotique Antiépileptique Benzodiazépine/Apparenté Opioïde	52	18,91
34. Warfarine/Amiodarone	1	0,36

La liste des critères de Beers compte au total 38 critères différents, parmi ces derniers seulement 13 ont été retrouvés dans notre étude, que ce soit selon la liste des médicaments inappropriés mais aussi selon la pathologie.

On remarque alors que les MPI les plus prescrits sont les benzodiazépines et ses apparentés correspondant aux critères 5d et 5f, respectivement 9 et 6%, ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons (critère 7c) à 6%, et en plus faible proportion les antidépresseurs imipraminiques (critère 5a) à 4%. Les molécules concernées sont respectivement l'oxazepam, le zopiclone, le pantoprazole et la paroxétine.

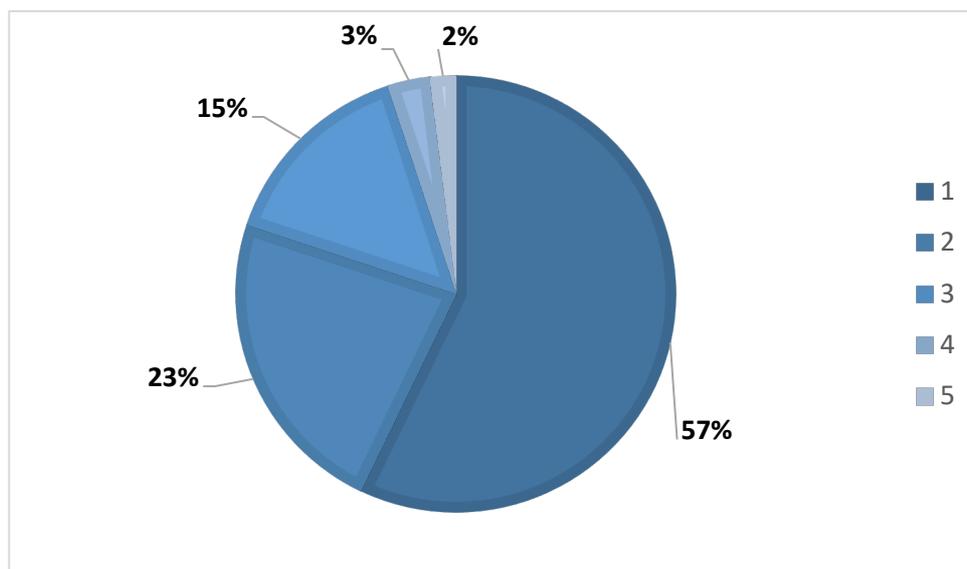
Si l'on regarde ensuite les prescriptions de MPI selon les pathologies, la démence et/ou déficit cognitif (critère 11b) ainsi que les antécédents de chute/fracture (critère 11c) sont celles les plus à risque de prescriptions inappropriées dans notre étude. Les classes médicamenteuses concernées sont les benzodiazépines et apparentés, comme précédemment.

Figure 13 : nombre de critères de Beers selon les prescriptions



Une même prescription peut avoir un ou plusieurs médicaments potentiellement inappropriés. Dans notre cas, elles peuvent recenser entre 0 et 15 MPI. Les données révèlent que 69% des patients ont au total 5 critères ou moins dans leurs prescriptions, avec une majorité de prescriptions présentant 3 critères, soit 31%. Le restant des prescriptions recense plus de 5 critères (31%), avec des extrémités allant de 0 critère (8%) à 15 critères (2%).

Figure 14 : nombre de critères de Beers selon la molécule

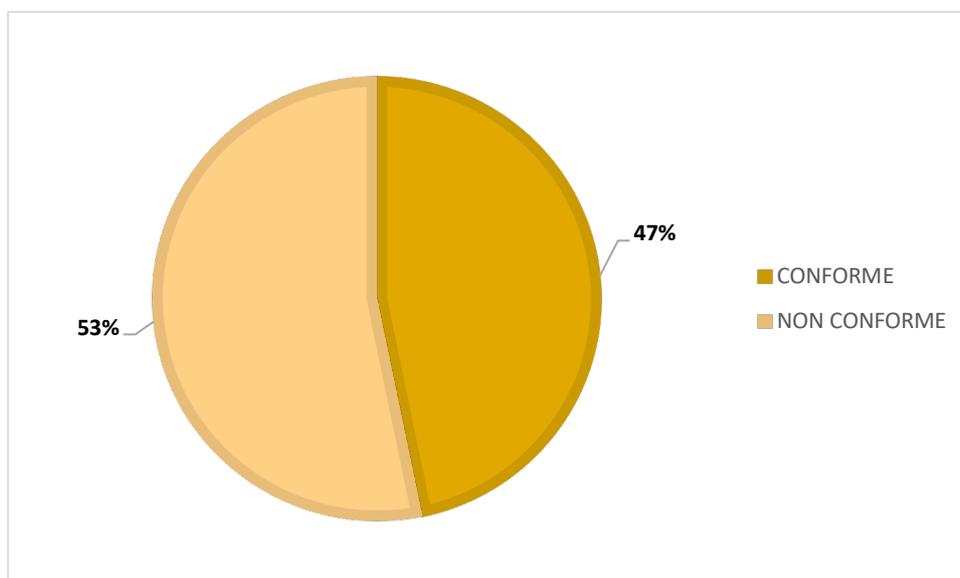


Une molécule peut être associée à un ou plusieurs critères de Beers en fonction de différents facteurs intrinsèques à la molécule mais aussi en fonction du patient. Ici, plus de la moitié (57%) des molécules ne correspondent qu'à un seul critère, 23% des molécules correspondent à 2 critères, et pour une minorité des molécules (2%) à 5 critères.

Dans cette analyse, nous nous sommes intéressés aux molécules ayant 1 et 3 critères. Pour les molécules reliées à un critère, on remarque que les critères majoritaires sont le 19 à 41% correspondant aux médicaments à utiliser avec précaution, la molécule principale étant le furosémide et le critère 7c représentant les inhibiteurs de la pompe à protons à 16% avec le pantoprazole. Pour celles reliées à trois critères, les molécules recensées sont celle ayant une action sur le système nerveux central, notamment l'oxazepam (21%) et le zopiclone (17%).

### 9.3.2 Liste de Laroche

Figure 15 : conformité des prescriptions selon la liste de Laroche



Après l'analyse des prescriptions selon les critères de Beers, nous nous sommes intéressés à la liste de Laroche qui permet, elle, de mettre en avant les MPI ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable pour le patient, mais elle permet aussi de détecter les MPI en fonction de situations cliniques. Cette liste est intéressante car elle propose une alternative thérapeutique.

Dans notre étude, plus de la moitié des prescriptions ne sont pas conformes selon la liste de Laroche. En effet, sur les 62 prescriptions, 53% d'entre elles ont au moins un MPI, plus précisément 35% ont une molécule inappropriée, 14% en ont deux et 3% en ont trois.

Comme pour les critères de Beers, un seul médicament peut correspondre à plusieurs critères. Par exemple, dans notre cas, la « prescription d'une benzodiazépine et apparenté à la moitié de la dose proposée associée à une démence » comptabilise 2 critères (24 et 27) ou encore un neuroleptique anticholinergique en cas de démence (5 et 24). Dans l'étude menée, une même molécule peut correspondre jusqu'à 3 critères différents, dans le même cas, une même prescription peut compter jusqu'à 6 critères.

Tableau 5: critères inappropriés retrouvés selon la liste de Laroche

<b>MEDICAMENT AYANT DES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES</b>		
<b>Critère</b>	<b>Quantité prescrite</b>	<b>Pourcentage</b>
4. Antidépresseurs imipraminiques	2	2,94
5. Neuroleptiques phénotiazines	3	4,41
7. Antihistaminiques H1	1	1,47
8. Antispasmodiques	2	2,94
<b>ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES</b>		
10. benzodiazépines et apparenté à longue demi-vie ( $\geq 20$ heures)	2	2,94
<b>ANTIHYPERTENSEURS</b>		
12. inhibiteurs calciques à libération immédiate	2	2,94
<b>RELAXANTS MUSCULAIRES</b>		
20. relaxants musculaires sans effet anticholinergique	1	1,47
<b>EN FONCTION DE LA SITUATION CLINIQUE</b>		
23. en cas d'incontinence urinaire	2	2,94
24. en cas de démence	33	49,00
25. en cas de constipation chronique	4	5,88
<b>CRITERE AVEC RAPPORT BENEFICE/RISQUE DEFAVORABLE ET EFFICACITE DISCUTABLE</b>		
27. dose de benzodiazépines et apparenté à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	7	10,29
<b>ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES</b>		
33. association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique	8	11,76

Sur les 35 critères de la liste de Laroche, 13 ont été retrouvés dans notre étude. On comptabilise au total 67 critères pour 62 prescriptions. Dans la majorité des cas, les critères concernés sont ceux dépendants de la situation clinique ou les associations médicamenteuses, soit les critères 24, 27 et 33 que nous allons approfondir ci-dessous.

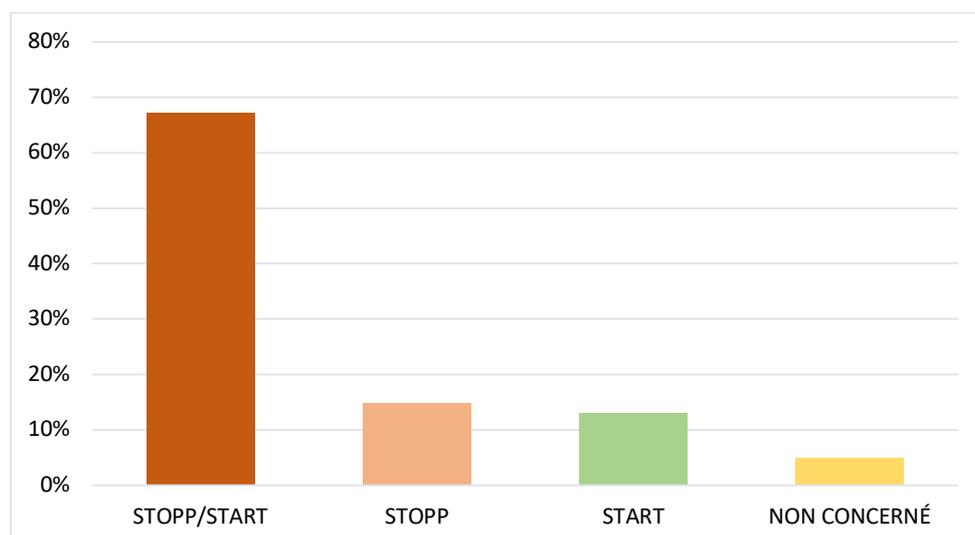
En premier lieu, le **critère 24** qui correspond à l'utilisation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques : antiparkinsoniens anticholinergiques, neuroleptiques (sauf olanzapine et risperidone), benzodiazépines et apparentés en cas de démence est compté 33 fois. Sur les 22 ordonnances concernées par ce critère, il n'est présent qu'une seule fois sur 14 ordonnances, il est présent 2 fois sur 8 prescriptions et on le compte 3 fois sur une seule prescription. La classe médicamenteuse la plus concernée est celle des benzodiazépines et apparentés à 73% avec l'alprazolam et l'oxazepam prescrites en majorité, respectivement 8 et 7 fois sur 33.

Ensuite, le **critère 33** qui renvoie à l'association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique est compté 8 fois. Il en ressort en majorité l'association de deux benzodiazépines et apparentés (6 fois sur 8).

Pour finir, le **critère 27** est recensé 7 fois sur 67. Ce critère se réfère aux benzodiazépines et apparentés de demi-vie courte ou intermédiaire, prescrites à des doses supérieures à la moitié des doses proposées chez l'adulte jeune. Le zopiclone est la molécule majoritairement prescrite hors recommandation.

### 9.3.3 Critère STOPP-START

*Figure 16 : pourcentage des prescriptions ayant les critères STOPP et START, que STOPP, que START ou aucun des critères*



Cette liste compte 115 critères, dont 81 STOPP et 34 START. Dans notre cas, 42 d'entre eux ont été utilisés au sein de notre étude. De façon similaire aux précédents critères, une molécule peut correspondre à plusieurs critères. Sur les 62 ordonnances de nos patients, 59 d'entre elles ont au moins 1 critère STOPP et/ou START. De manière plus précise, 42 ordonnances ont les deux critères (68%), 9 ont uniquement les critères STOPP (15%) et 8 seulement les critères START (13%). Au total, on compte 269 molécules concernées par ces critères, avec 170 médicaments potentiellement inappropriés et 99 molécules omises sur les prescriptions selon les recommandations.

Parmi les critères STOPP, on remarque 3 sections majoritaires : A « indication de prescription », D « système nerveux et psychotropes » et K « médicaments majorant le risque de chutes ». Elles représentent respectivement 17%, 38% et 31% de l'ensemble des prescriptions potentiellement inappropriées STOPP.

Pour la première section nommée « A » : à 13% c'est le critère A1 « tout médicament prescrit sans indication clinique » qui est recensé majoritairement, notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons mais aussi l'aspirine. Pour la section « D », nous retrouvons majoritairement (25%) le critère D5 « une benzodiazépine depuis plus de quatre semaines ». L'oxazepam étant prescrit à 33% et le zopiclone à 31%. Ensuite, pour la section « K », c'est le critère K1 « une benzodiazépine dans tous les cas » (16%) et K4 « un hypnotique Z » (9%) qui sont les plus fréquents. Puis dans une moindre mesure, certains médicaments agissant sur le système digestif (section F) sont relevés en tant que médicaments potentiellement inappropriés.

Les critères START ont également 3 sections prédominantes, à savoir la section A « système cardiovasculaire » pour 24%, la section C « système nerveux central et œil » pour 20% et la section E « système musculosquelettique » à 38%.

**Section A** : les critères A3 (8%) et A6 (9%) sont ceux que l'on compte le plus dans notre échantillon. Ils correspondent respectivement à l'ajout d'un antiagrégant plaquettaire en présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébrovasculaire ou périphérique et

l'ajout d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en présence d'une insuffisance cardiaque systolique et/ou d'une maladie coronarienne.

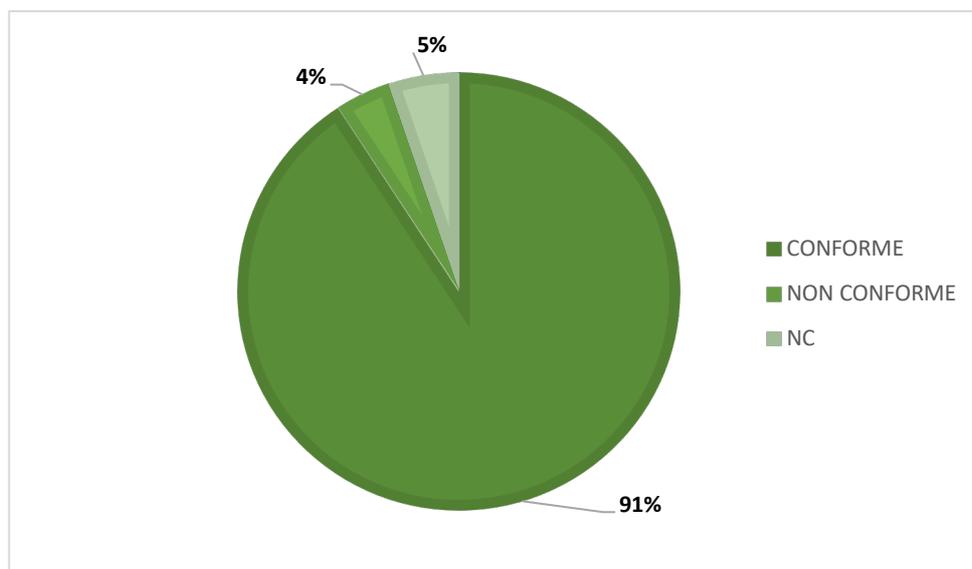
**Section C :** les critères C3 et C5 sont prépondérants, ils représentent respectivement 7 et 8%. Pour étudier le critère C3 renvoyant à l'omission de molécules en présence d'une maladie d'alzheimer (stade léger ou modéré) ou maladie à corps de Lewy, nous nous sommes basés sur le Mini Mental State Examination (MMSE) afin de déterminer le stade de la maladie et ainsi les patients éligibles à ce critère. Cependant, en raison de l'évolution des recommandations l'instauration d'un anti-alzheimer n'est plus prescrit de façon systématique. Le critère C5, quant à lui, cible l'absence d'antidépresseurs tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSN) en cas d'anxiété sévère persistante. En effet, le cas est tel que dans notre étude, on souligne majoritairement des prescriptions de benzodiazépines qui sont bien moins appropriées pour cette indication.

**Section E :** le critère E5 est le critère START le plus répété. En effet, à lui seul il représente 22% des omissions. Il se rapporte à la supplémentation en vitamine D à raison de 800 à 1000 UI/jour. Sont imputables à ce critère les patients confinés à domicile, susceptible de chuter ou sujet à l'ostéopénie. Ces 3 facteurs sont présents chez la totalité des patients inclus dans l'étude, cependant pour 9 d'entre eux, la supplémentation en vitamine D n'est pas retrouvée.

#### 9.3.4 Conformité à la fonction rénale

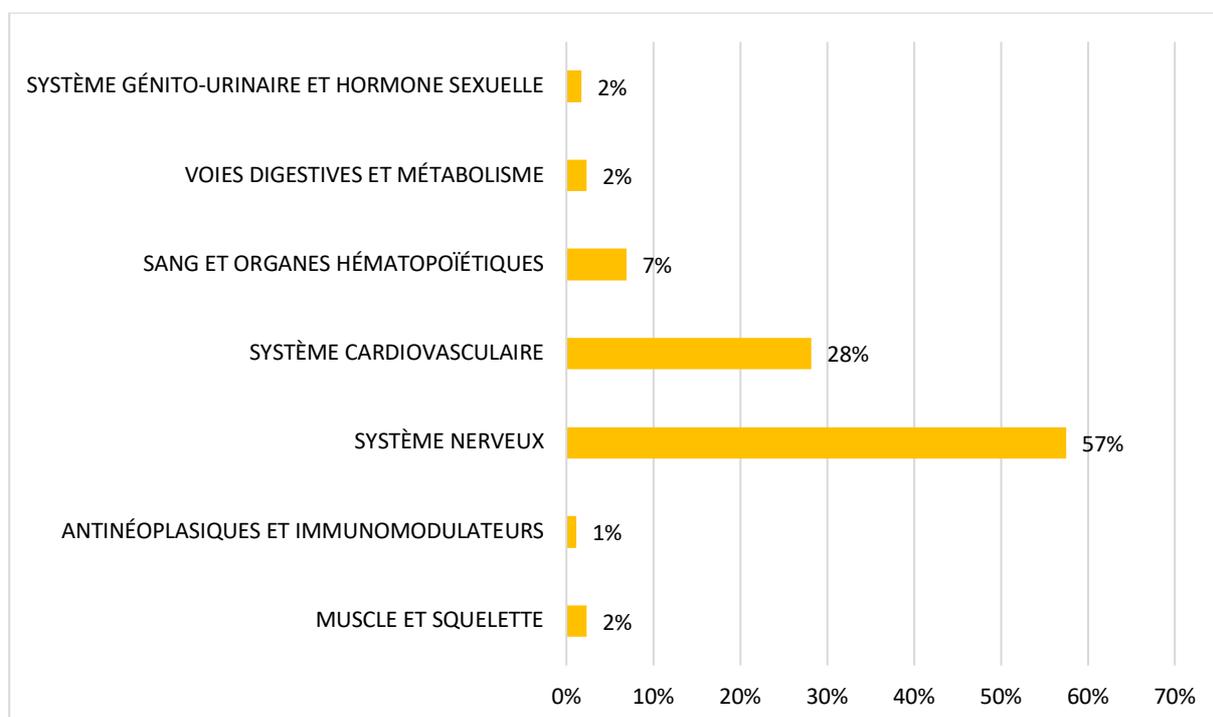
L'adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux est parfois complexe et nécessite des sources fiables et actualisées. Pour vérifier les différentes prescriptions, nous nous sommes aidés du Guide de Prescription et Rein (GPR), mais étant parfois insuffisant, nous avons également utilisé le RCP des molécules. Dans notre étude, seulement 10% des prescriptions ne suivent pas les recommandations.

Figure 17 : conformité des posologies selon l'adaptation à la fonction rénale



Nous avons donc mis en évidence, sur toutes les prescriptions de notre étude, un tiers des médicaments (34%) nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale. Parmi ces derniers, seulement 4% n'ont pas une posologie conforme aux recommandations.

Figure 18 : classes ATC nécessitant une adaptation posologique



Comme le démontre le graphique ci-dessus, plusieurs classes ATC sont concernées par la nécessité d'adapter la posologie selon la fonction rénale. En effet, dans notre étude, nous pouvons en énumérer 7. Cependant, seules 3 sont majoritaires, de manière identique à une étude menée par l'Université d'Oxford<sup>77</sup>, à savoir : « système nerveux » qui représente à lui seul 57%, « système cardiovasculaire » (28%) et « sang et organes hématopoïétique » (7%).

Nous allons alors approfondir ci-dessous ces différentes classes :

- **Les psychotropes**

Les antidépresseurs mais aussi les benzodiazépines et apparentés sont majoritairement présents au sein de la classe ATC « système nerveux », respectivement à 33% et 28%. Concernant les antidépresseurs, l'adaptation posologique varie selon la molécule. Si l'on se base sur le RCP des différentes molécules, ce dernier n'étant que peu précis, l'adaptation posologique reste peu fiable. De manière générale, il recommande une diminution de moitié des posologies.

Dans notre étude, une prescription ne suit pas les recommandations. Il s'agit du gabapentine, un antiépileptique. En effet, il nécessite une adaptation des doses dès lors que le DFG est inférieur à 80 ml/min. Comme le stipule le RCP, la posologie recommandée pour notre patient dont le DFG < 15 est de 100 à 300 mg toutes les 48 heures.

- **Les antalgiques**

Le paracétamol est de loin l'antalgique le plus utilisé. Malgré cela, une adaptation posologique reste nécessaire selon la fonction rénale du patient. En effet, l'intervalle entre deux prises est augmentée à 8h, limitant ainsi à 3 grammes la posologie quotidienne voire 2 grammes dans certains cas. Dans notre cas, une prescription n'est pas conforme.

Le tramadol, analgésique d'action centrale et d'élimination rénale à 90% ce qui conduit à un allongement la demi-vie de 1,5 voire 2 fois chez les patients insuffisants rénaux<sup>78</sup>. Ainsi, l'intervalle entre deux prises est augmentée à 12h. Par ailleurs, les formes à libération

prolongée sont à proscrire. Dans notre étude, deux prescriptions ne suivent pas les recommandations, l'une pour une posologie ne respectant pas l'intervalle de 12 heures, l'autre pour l'utilisation d'une forme à libération prolongée.

L'oxycodone, prescrit en moindre mesure, nécessite lui aussi une adaptation posologique. En effet, les métabolites actifs sont éliminés par voie urinaire. Ainsi, la demi-vie d'élimination est allongée en cas d'insuffisance rénale. La posologie doit alors correspondre à 75% voire 50% de la dose usuelle selon le DFG, mais aussi à adapter en fonction de la réponse clinique.

- **Les bêta-bloquants**

Les bêta-bloquants sont fréquemment prescrits chez les sujets âgés du fait d'une forte prévalence d'hypertension artérielle et/ou coronaropathies. Les principes actifs retrouvés dans notre étude sont principalement nebivolol, bisoprolol, atenolol et acebutolol. Ils sont tous à utiliser avec précaution chez le patient insuffisant rénal selon leur RCP. Néanmoins, les seuils d'adaptation sont différents. En effet, l'acebutolol doit être adapté à la fonction rénale pour un DFG < 50 ml/min, l'atenolol pour un DFG < 35 ml/min, le bisoprolol pour un DFG < 30 ml/min, et le nebivolol est quant à lui déconseillé pour un DFG < 30 ml/min.

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

C'est une classe médicamenteuse très largement prescrite dans notre étude. On retrouve notamment le perindopril, le ramipril et le lisinopril en moindre mesure. Les IEC sont des molécules intéressantes sur le plan rénal du fait de leur rôle néphroprotecteur. Cependant, elles sont tout de même exposées à des adaptations posologiques.

Pour certaines molécules (le lisinopril), le seuil d'adaptation commence pour un DFG inférieur à 80 ml/min, mais la plupart du temps, le seuil est à 60 ml/min. L'adaptation se fait selon un schéma posologique présenté dans les différents RCP.

- **Sang et organes hématopoïétiques**

Les molécules à privilégier chez le patient insuffisant rénal sont les anticoagulants, malgré les nombreux effets secondaires. En effet, les héparines de bas poids moléculaires, les inhibiteurs directs du facteur Xa et les inhibiteurs directs du facteur IIa sont excrétés en partie, voire exclusivement par voie rénale et sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.<sup>79</sup> Les molécules rencontrées dans notre étude sont apixaban et rivaroxaban.

L'adaptation posologique de ces deux molécules est dépendante à la fois de l'indication mais aussi de certains critères biologiques.<sup>80</sup> Cependant, elles sont toutes deux contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 15 ml/min).

*Tableau 6: adaptation des posologies selon la fonction rénale en prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie orthopédique majeure*

	<b>Insuffisance rénale terminale DFG &lt; 15 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère DFG 15 à 30 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale modérée DFG 30 à 50 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère ou fonction rénale normale DFG &gt; 50 ml/min</b>
Apixaban (Eliquis®)	Contre-indiqué	2,5 mg, 2 fois par jour	2,5 mg, 2 fois par jour	2,5 mg, 2 fois par jour
Rivaroxaban (Xarelto®)	Contre-indiqué	10 mg par jour	10 mg par jour	10 mg par jour

Tableau 7: adaptation des posologies selon la fonction rénale en prévention des accidents vasculaires systémiques et embolies systémiques dans la fibrillation atriale

	<b>Insuffisance rénale terminale DFG &lt; 15 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère DFG 15 à 30 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale modérée DFG 30 à 50 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère ou fonction rénale normale DFG &gt; 50 ml/min</b>
Apixaban (Eliquis®)	Contre-indiqué	2,5 mg, 2 fois par jour	5 mg, 2 fois par jour <i>ou</i> 2,5 mg, 2 fois par jour*	5 mg, 2 fois par jour
Rivaroxaban (Xarelto®)	Contre-indiqué	15 mg par jour	15 mg par jour	20 mg par jour

\*en présence d'au moins deux de ces caractéristiques : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL.

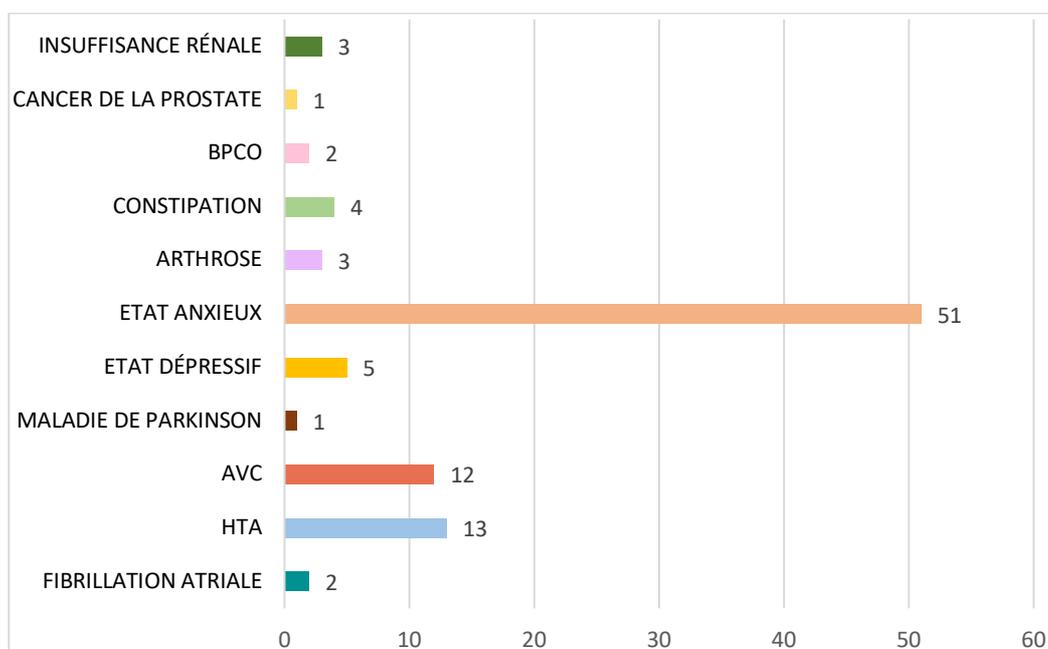
Tableau 8: adaptation des posologies selon la fonction rénale dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

	<b>Insuffisance rénale terminale DFG &lt; 15 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère DFG 15 à 30 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale modérée DFG 30 à 50 ml/min</b>	<b>Insuffisance rénale sévère ou fonction rénale normale DFG &gt; 50 ml/min</b>
Rivaroxaban (Xarelto®)	Contre-indiqué	15 mg, deux fois par jour (21 jours) puis 15 mg par jour	15 mg, deux fois par jour (21 jours) puis 15 mg par jour	15 mg, deux fois par jour (21 jours) puis 20 mg par jour

Dans notre étude, si l'on suit les recommandations, seul le Xarelto® n'était pas conforme sur une prescription.

### 9.3.5 Guide PAPA

Figure 19 : pathologies retrouvées dans notre étude étant sources de prescriptions inappropriées selon le guide PAPA



**BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive – **HTA** : Hypertension Artérielle – **FA** : Fibrillation Auriculaire – **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

Sur les 42 pathologies que regroupent le guide, seulement 11 concernent notre étude.

Les états anxieux sont la pathologie posant le plus de difficultés au sein des prescriptions. En effet, il en ressort une forte prescription de benzodiazépines pour une durée supérieure à 4 semaines, mais aussi des associations de plusieurs benzodiazépines ou encore une utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue. Toutes ces prescriptions ne sont pas adaptées aux personnes âgées et sont donc à proscrire du fait d'un bénéfice/risque défavorable.

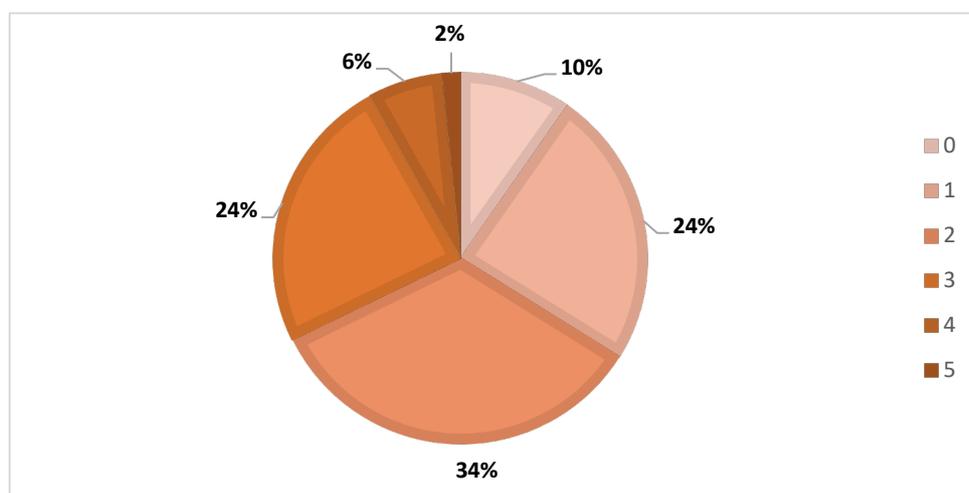
En second plan, la prise en charge médicamenteuse des AVC n'est pas toujours en concordance avec les recommandations. En effet, nombreuses de ces prescriptions comptent une co-prescription d'antiagrégant plaquettaire avec un inhibiteur de la pompe à protons, mais celle-ci ne doit pas être systématique, elle est propre à chaque patient.

Pour finir, concernant l'hypertension artérielle, le guide PAPA recommande de ne pas associer plus de 3 antihypertenseurs, ce qui n'est pas respecté pour 3 des prescriptions, mais aussi de ne pas associer un bêta-bloquant à un antagoniste calcique bradychardisant, ce qui est le cas pour 10 de nos prescriptions. Si l'on se base sur les recommandations de l'HAS pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, la règle est la même, à savoir ne pas associer plus de 3 antihypertenseurs. Les molécules à privilégier sont les diurétiques thiazidiques, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. Les bêta-bloquants sont indiqués en second choix. Dans notre étude, nous remarquons une majorité de prescriptions comprenant des bêta-bloquants mais aussi de diurétique de l'anse, ce qui à première vue ne suit pas les recommandations, mais en prenant en compte la présence concomitante d'insuffisance cardiaque, ce sont en effet les molécules de premier choix. Nous retrouvons également une forte prescription d'inhibiteur de l'enzyme conversion conformément aux directives de l'HAS.

### 9.3.6 Médicaments anticholinergiques

Au total, l'étude compte 62 ordonnances et 519 molécules. Sur ces nombreuses molécules, 62 d'entre elles sont considérées comme ayant des propriétés anticholinergiques selon différentes échelles.

*Figure 20 : proportion de médicaments aux propriétés anticholinergiques que contiennent les prescriptions*



En se référant aux différentes échelles permettant de mesurer le pouvoir anticholinergique des molécules, sur les 62 ordonnances recensées, seulement 10% ne possèdent aucune molécule au pouvoir anticholinergique. A contrario, près de 65% de ces prescriptions comptent 2 molécules ou plus ayant des propriétés anticholinergiques, ce qui n'est pas négligeable, notamment chez les sujets âgés.

#### *9.3.6.1 Mesure selon les ADS et ACB*

Pour rappel, l'échelle ADS permet de mettre en avant les molécules ayant une activité anticholinergique. Pour les molécules dont le score est de 1, cela signifie qu'elles ont une activité anticholinergique démontrée. Quant à l'échelle ACB, elle expose les molécules ayant des effets indésirables sur la cognition. Les molécules scorées à 1 sont celles ayant un possible effet anticholinergique sur la cognition mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs.

Sur les 519 molécules prescrites et étudiées dans cette étude, 81,9% d'entre elles ne sont pas considérées comme ayant une activité anticholinergique selon l'échelle ADS et 87,5% selon l'échelle ACB sont considérées comme n'ayant pas d'effets indésirables sur la cognition.

Cependant, 16,9% des molécules se trouve scorée à 1, c'est-à-dire ayant une faible activité anticholinergique puis 1,2% des molécules dont le score équivaut à 3, c'est-à-dire qu'elles ont une activité anticholinergique marquée pour l'échelle ADS. De la même manière, près de 10% des molécules selon l'échelle ACB ont un effet sur la cognition.

Il ressort alors de notre étude, selon les échelles ADS et ACB, que les médicaments anticholinergiques les plus prescrits sont ceux n'ayant qu'une faible activité anticholinergique et sans effets cognitifs cliniquement pertinents.

Figure 22 : médicaments anticholinergiques les plus couramment prescrits dont le score ADS = 1

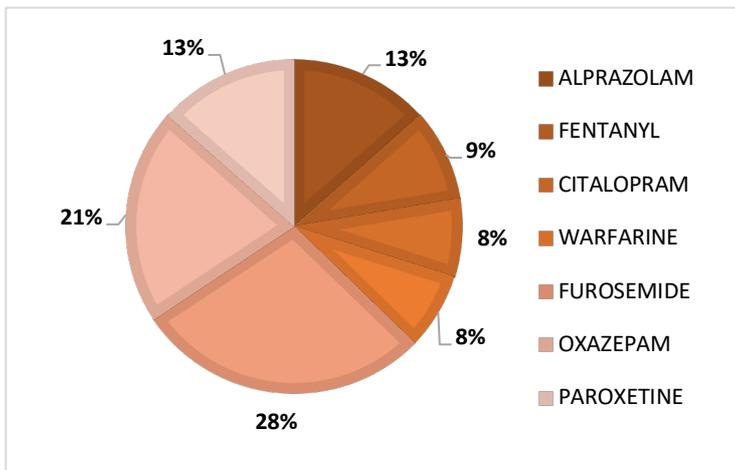
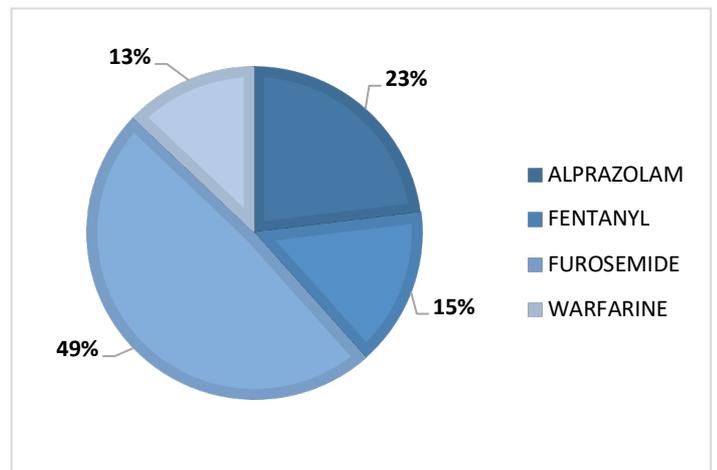


Figure 21 : médicaments anticholinergiques les plus couramment prescrits dont le score ACB = 1



De ces statistiques ressort une prescription majoritaire de furosémide, molécule fréquemment prescrite chez les sujets âgés en raison de son action anti-muscarinique très peu connue des médecins mais cependant non négligeable. Au même titre, nous avons la warfarine mais prescrite dans une moindre mesure. De plus, nous remarquons également une forte proportion de psychotropes, notamment alprazolam et oxazepam, classes médicamenteuses très prescrites chez les sujets âgés et sources d'effets indésirables.

Figure 24 : médicaments anticholinergiques les plus couramment prescrits dont le score ADS = 3

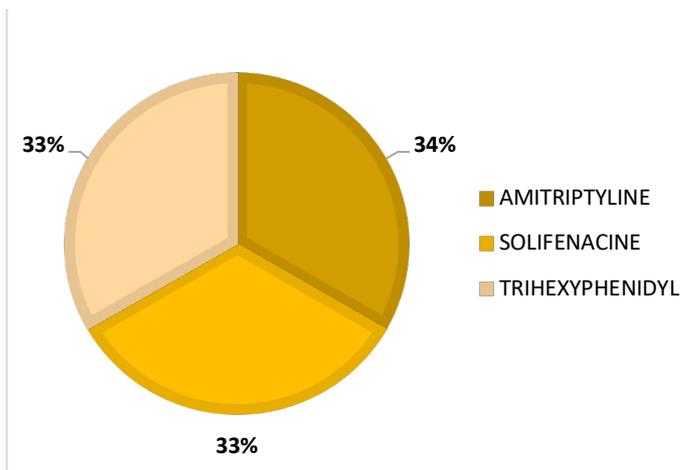
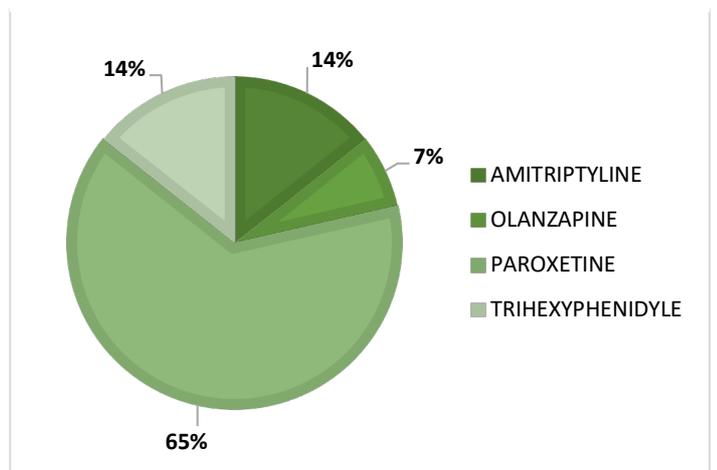


Figure 23 : médicaments anticholinergiques les plus couramment prescrits dont le score ACB = 3



Qu'il s'agisse de l'échelle ADS ou ACB, le score égal à 3 signifie que les molécules concernées ont un potentiel anticholinergique marqué, et qu'elles ont un effet anticholinergique sévère sur la cognition, clairement établi cliniquement. On remarque selon ces deux échelles, que l'amitriptyline et le trihexyphenidyle font partie de ces molécules prescrites de manière non négligeable chez les sujets âgés et susceptibles d'entraîner des effets indésirables.

En se basant sur les échelles ADS et ACB, la charge anticholinergique moyenne des prescriptions est respectivement de 1,7 et 1,5 avec des extrémités allant de 0 à 5. Si l'on se concentre sur l'échelle ADS, la majorité des patients ont une charge anticholinergique  $\geq 1$ , soit près de 84%, contre près de 65% pour l'échelle ACB.

#### *9.3.6.2 Mesures selon les échelles ARS et AAS*

Ces deux échelles permettent, respectivement, de démontrer le potentiel anticholinergique des molécules selon leurs charges et les risques anticholinergiques, et le potentiel de ces molécules à causer des effets anticholinergiques centraux.

Dans notre étude, concernant les deux échelles (ARS et AAS), nous mettons en avant une majorité de molécules dont le score vaut 0, soit sans potentiel anticholinergique, respectivement 97 et 90%. Ensuite, nous notons quelques molécules scorées à 1 et 2 pour ces deux échelles, et une mineure partie dont le score = 3 et 4 pour l'échelle AAS.

Si l'on se penche sur l'échelle ARS, les molécules ayant un potentiel anticholinergique moins marqué sont les médicaments du système nerveux, notamment des antidépresseurs dont la paroxétine à 75% et les neuroleptiques, et pour les molécules dont le potentiel anticholinergique est plus marqué nous retrouvons l'amitriptyline comme pour les échelles précédentes.

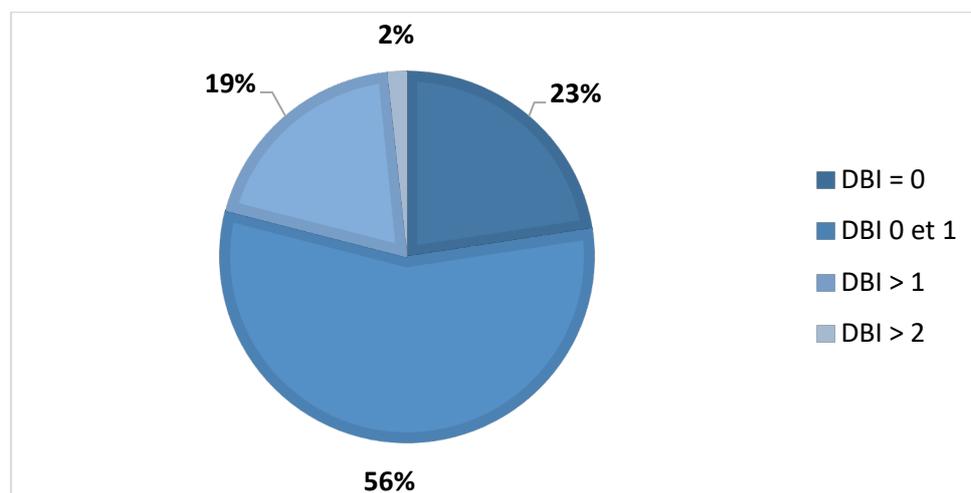
Concernant, l'échelle AAS, les molécules responsables en majorité des effets anticholinergiques centraux sont l'amitriptyline et le trihexyphenidyle, de la même façon que les précédentes échelles. De la même manière, nous retrouvons le furosémide comme

molécule majoritaire dont les effets sont mineurs mais cependant très prescrite chez les sujets âgés.

De manière globale, un contraste apparaît entre les deux échelles. En effet, si l'on se base sur l'échelle AAS, 61% des patients ont une charge anticholinergique globale  $\geq$  à 1, tandis que 26% sont concernées pour l'échelle ARS. Il en est de même concernant la charge anticholinergique moyenne des prescriptions qui sont respectivement de 1,42 contre 0,35, les extrémités allant de 0 à 3 pour l'échelle ARS et de 0 à 5 pour l'échelle AAS.

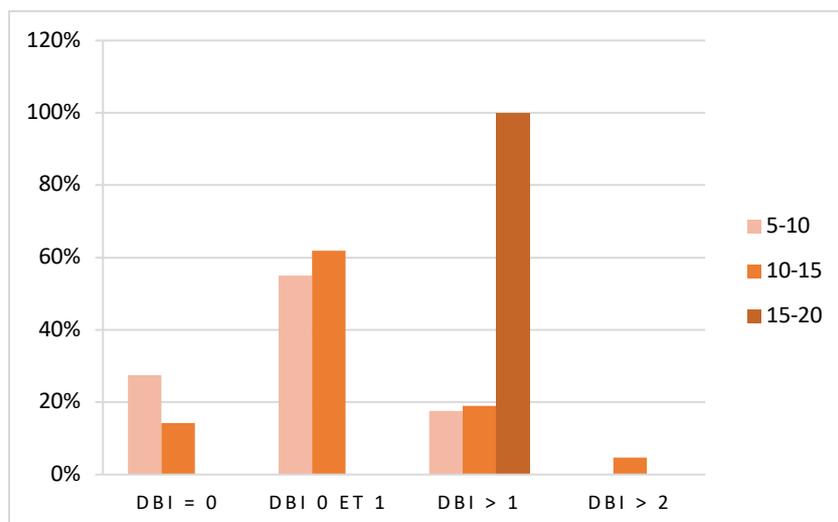
### 9.3.6.3 DBI

Figure 25 : proportion des prescriptions en fonction du DBI



Sur les 62 personnes âgées de plus de 75 ans inclus dans notre étude, 22,6% avaient un DBI égal à 0 et 56,45% avaient un DBI compris entre 0 et 1. Certaines prescriptions étaient considérées comme à hauts risques avec un DBI supérieur à 1 voire à 2, ce cas de figure ne concerne que 13 prescriptions sur les 62 analysées, soit près de 21%.

Figure 26 : corrélation entre le DBI et le nombre de médicaments prescrits



Par ailleurs, nous remarquons une certaine corrélation entre le nombre de médicaments prescrits et le DBI. En effet, lorsque l'on regarde les prescriptions comptant entre 5 et 10 médicaments et celles ayant entre 10 et 15 molécules prescrites, le DBI augmente de manière proportionnelle comme le montre le graphique ci-dessous.

Si l'on se concentre sur les molécules concernées par un DBI > 1, on remarque de la même manière que pour les autres échelles utilisées, les antipsychotiques et antidépresseurs sont majoritaires. Nous retrouvons notamment l'oxazepam, la venlafaxine, et le citalopram.

## 10 DISCUSSION

Suite à notre étude, nous avons pu mettre en avant différents problèmes et ainsi mettre en œuvre différents moyens afin de lutter contre ces derniers.

Comme nous avons pu le voir, la polymédication est un problème fréquent au sein de la population âgée. Selon la HAS, la consommation médicamenteuse journalière des sujets âgés au-delà de 65 ans s'élève entre 3,6 et 4,6 médicaments <sup>49,81</sup>. Notre étude montre une consommation médicamenteuse journalière supérieure aux données retrouvées dans la littérature, la moyenne étant de 7.

Nous remarquons que quels que soient les référentiels utilisés, certaines prescriptions ne sont pas conformes aux recommandations. Cependant, nous avons mis en avant certaines classes médicamenteuses étant plus sujettes à des prescriptions inappropriées, telles que les médicaments agissant sur le système nerveux central et ceux agissant au niveau gastro-intestinal, ce qui concorde avec les données retrouvées dans la littérature.<sup>82</sup>

Tout d'abord, à l'aide des critères de Beers, la proportion de MPI est légèrement plus élevée que les chiffres évoqués dans différentes études (31% nous concernant, contre 25%)<sup>81</sup>. De manière similaire, nous sommes au-delà des chiffres retrouvés dans d'autres études quant au nombre de médicaments inappropriés prescrits par patient, la majorité étant de 3 comparativement à 1 dans une étude menée en 2000.<sup>68</sup> Cependant, nos résultats sont semblables vis-à-vis des molécules concernées par ces MPI, les benzodiazépines à action prolongée étant les plus fréquemment prescrites.<sup>68,81</sup>

Toutefois, les outils de détection des MPI sont souvent difficilement applicables en dehors de leur pays de conception, ce qui est le cas pour les critères de Beers. En effet, près de 25% des médicaments listés ne sont pas ou plus utilisés en Europe. De plus, ils ne tiennent pas compte de facteurs intrinsèques au vieillissement telle l'adaptation posologique selon la fonction rénale du patient par exemple.

Dans un second temps, à l'aide de la liste de Laroche, nous avons pu détecter 53% de prescriptions non conformes, avec notamment les benzodiazépines considérées comme potentiellement inappropriées. En effet, nous retrouvons beaucoup de critère 24 correspondant à l'utilisation de benzodiazépines et apparentés en cas de démence. Cependant, selon l'état de santé du patient, la prescription de ces molécules ne peut être dérogée au vu des troubles du comportement associés à cette démence. Il faut tout de même être attentif aux recommandations et choisir les molécules les plus adaptées, à savoir les benzodiazépines à demi-vie courtes et sans métabolite actif telles que l'oxazepam contrairement à l'alprazolam, avec respectivement une demi-vie de 8 heures et 10-20 heures. Ainsi, plus la molécule est de courte demi-vie, plus le risque d'accumulation lors de prise répétées est faible.

Il s'agit donc d'un outil de santé pouvant servir de référentiel de base pour les établissements de santé, cependant il nécessite des actualisations et ne peut se substituer à l'évaluation clinique.

Quant à la fonction rénale, la majorité des patients inclus dans l'étude ont un DFG diminué ou une insuffisance rénale chronique modérée, soit un DFG compris entre 80 et 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Sur les 519 molécules que compte notre étude, 33% nécessite une adaptation posologique, 48% n'en nécessite pas et 19% ne sont pas référencés dans les différentes sources utilisées. Parmi les molécules à adaptation posologique, nous retrouvons notamment les médicaments du système nerveux central tels que le paracétamol ainsi que les médicaments à visée cardiovasculaire tels que les bêta-bloquants. Cependant, certaines limites peuvent être notées, notamment l'estimation du DFG chez le sujet âgé. En effet, l'utilisation de la formule de Cockcroft peut être problématique du fait de l'intégration du poids du patient sans prendre en compte la potentielle diminution physiologique de la masse musculaire, ce qui peut modifier la relation entre le DFG et la créatinine. <sup>83</sup>

Ensuite, après l'analyse des prescriptions à l'aide de l'outil STOPP, il ressort majoritairement des problèmes de duplication de molécules ainsi que des erreurs concernant les médicaments agissant sur le système nerveux central, sur le système digestif mais aussi ceux majorant les risques de chutes. En ce qui concerne le critère START, nous remarquons une sous-prescription de la vitamine D, vitamine essentielle chez les sujets âgés. En effet, elle participe à la régulation du métabolisme phosphocalcique et est associée à la santé musculo-squelettique. Une carence en vitamine D peut être responsable de pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, de rachitisme et de douleurs musculaires diffuses. Un apport de 800 UI par jour est associé à une réduction du risque de fractures non vertébrales et du risque de chutes, avec un gain de force musculaire de 4 à 11% et 28% de l'équilibre <sup>84,85</sup> Ces différentes remarques concordent avec les résultats obtenus dans une étude similaire. <sup>86</sup>. L'outil STOPP/START est universel, il est applicable dans plusieurs pays et peut être utilisé aussi bien dans des institutions qu'en service de soins ambulatoires. Cependant, afin d'être utilisé de manière optimale, il doit être combiné à une évaluation globale avec d'autres facteurs, notamment la fonction rénale.

Par ailleurs, certaines limites peuvent conduire à des biais dans notre étude, notamment pour le critère C3 concernant l'initiation d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase car nous n'avons aucune notion d'ancienneté dans nos données.

Pour finir, nous avons analysé la charge anticholinergique présente dans nos différentes prescriptions. Nous concernant, la moyenne du DBI est de 0,61 comparativement à 0,50 dans la littérature.<sup>75</sup> Si l'on compare nos résultats d'autres études, nous remarquons quelques similitudes. Certes nous avons une moindre proportion de patients ayant au moins un médicaments listés dans l'échelle ACB (10% contre 53%), mais nous avons tout de même une proportion plus importante de molécules scorées à 1 et moins de molécules à fort pouvoir anticholinergiques (score 2 ou 3).<sup>55</sup> Nous retrouvons les mêmes molécules à faible pouvoir anticholinergique, notamment le furosémide, et l'alprazolam.

Cet outil présente néanmoins, lui aussi, quelques limites. En effet, toutes les molécules n'y sont pas référencées, notamment le zopiclone très prescrit dans notre échantillon, mais aussi la miansérine, le prazépam et le lormétazépam, ce qui peut biaiser nos résultats. En outre, seule l'échelle DBI prend en compte la posologie, mais aucune ne prend en compte la voie d'administration, ainsi tous les médicaments prescrits appartiennent au même classement quelle que soit sa voie d'administration. De plus, concernant le furosémide et la warfarine, leur action sur le système nerveux central n'est que minimale ; une étude ayant utilisé la classification ACB n'a pas permis de démontrer une réelle corrélation entre la prise de médicament scoré à 1 et l'apparition de troubles cognitifs.<sup>87</sup>

Lorsque l'on regarde les différentes classes médicamenteuses faisant l'objet de prescription potentiellement inappropriées, dans notre étude, nous retrouvons principalement les inhibiteurs de pompe à protons ainsi que les psychotropes. Le site [Deprescribing.org](http://Deprescribing.org) met à disposition des professionnels de santé un support décisionnel.

Concernant les inhibiteurs de la pompe à protons, hormis les patients nécessitant un traitement sur le long terme, la réduction de dose est recommandée selon un schéma particulier : 1 fois par jour, puis 1 jour sur 2 puis arrêt. Durant cette phase, il est essentiel de surveiller ou signaler tout signe suspectant un effet rebond (brûlure d'estomac, reflux, perte d'appétit et de poids ou encore agitation). Il est également important d'insister sur les moyens

non médicamenteux tels que : éviter les déclencheurs (café, alcool, épices), éviter de manger avant le coucher, surélever la tête de lit. **(Annexe 10)**

Pour les antipsychotiques, leur réduction voire leur arrêt n'est possible que si les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) ont été traités pendant plus de 3 mois et sont maîtrisés ou s'il n'y a eu aucune réponse. Pour les patients traités par antipsychotiques pour une insomnie, ils peuvent être cessés totalement sans qu'il soit nécessaire de réduire progressivement la dose. Pour les autres patients traités pour SCPD, la réduction des doses, et à terme l'arrêt doivent être fait sur plusieurs semaines accompagné d'une surveillance accrue de la réapparition des symptômes tels que : psychose, agressivité, agitation ou encore délire et hallucinations.

Pour les patients traités par benzodiazépine ou hypnotique Z en tant que somnifère, ces derniers ne sont efficaces que durant une courte durée, soit 4 semaines d'utilisation quotidienne. Après cette durée, le cerveau s'accoutume à l'action du médicament, mais ce dernier continue à engendrer des effets indésirables tels que des chutes. Il est alors judicieux, pour les sujets âgés, d'apprendre à s'endormir naturellement. La réduction de dose doit se faire de manière graduelle sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. **(Annexe 10)** En tant qu'alternative, la mélatonine est un médicament intéressant pour le traitement de courte durée de l'insomnie du sujet âgé. Il s'agit d'une hormone naturelle induisant un sommeil endogène. Sa sécrétion est stimulée par l'obscurité. Il a été montré un bénéfice pendant 3 semaines, non seulement sur la latence d'endormissement raccourcie, mais surtout sur la qualité du sommeil, la vigilance matinale et la qualité de vie des patients.<sup>88</sup> L'avantage de la mélatonine est qu'il n'existe pas de sevrage et donc peu de risque à l'arrêt du traitement.

Pour les sujets institutionnalisés, l'amélioration du sommeil repose sur plusieurs facteurs journaliers, en particulier : une forte luminosité dans la journée, stimuler le sujet, réduire les siestes, instaurer des heures de réveils et de couchers réguliers. **(Annexe 10)**

## 10.1 Forces et faiblesses de l'étude

Malgré une analyse détaillée sur plusieurs mois, portant sur les prescriptions de nombreux patients, notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, tous les traitements aigus n'ont pas été pris en compte ce qui peut créer des biais dans nos résultats. De plus, toutes les analyses biologiques ainsi que les antécédents n'étaient pas accessibles, ce qui rend plus difficile l'analyse de la conformité des prescriptions, notamment pour les suppléments vitaminiques ou encore les adaptations posologiques selon la fonction rénale. Pour finir, comme dit précédemment, tous les médicaments prescrits ne sont pas inscrits dans tous les référentiels sur lesquels nous nous sommes basés pour analyser les prescriptions non inappropriées, en particulier la liste de Laroche et les critères de Beers. De surcroît, les recommandations sont en constante évolution ce qui constitue également une limite relative à notre étude en raison d'une altération probable de nos résultats sur le long terme.

S'agissant des forces de notre étude, cette dernière nous a permis d'avoir une vision globale sur les prescriptions des sujets âgés et ainsi une vision globale sur les médicaments inappropriés les plus prescrits. De plus, afin d'analyser au mieux ces derniers, nous nous sommes basés sur de nombreux référentiels complémentaires.

## 10.2 Outils généraux de lutte contre les prescriptions inappropriées en gériatrie

Pour les patients, les médicaments sont perçus comme une « chance » de pouvoir améliorer leur état de santé, les soulager et les guérir. Cependant, utilisés à mauvais escient, ils sont susceptibles d'entraîner des conséquences. En effet, un nouveau médicament sur l'ordonnance augmente de 12 à 18% les effets indésirables.<sup>89</sup> La plupart du temps, ces accidents iatrogéniques pourraient être évités. La lutte contre la iatrogénie est un réel enjeu de santé publique, elle fait partie des dix priorités retenues par la Conférence Nationale de Santé (CNS) en 1996.<sup>90</sup> Cette lutte s'inscrit dans la logique de loi « Hôpital, patients, santé, territoires » (HPST) de 2009, favorisant l'élaboration et la mise en œuvre d'une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins ainsi qu'une gestion des risques.

### 10.2.1 Le bon diagnostic

Le monde gériatrique est une discipline médicale faite de pièges. Le premier pilier d'une prescription conforme est le diagnostic. La clé d'un diagnostic correct repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Cependant, avec l'âge, ces derniers peuvent être faussés. En effet, l'interrogatoire étant chronophage, il peut fatiguer le patient, entraînant alors des réponses imprécises. La surdité, les troubles de la mémoire ainsi que les troubles du comportement peuvent aussi altérer le diagnostic en raison de réponses aléatoires du patient, qu'il s'agisse de ses traitements mais aussi des différents examens complémentaires effectués.<sup>91</sup>

L'examen clinique est lui aussi source de biais. La polypathologie étant fréquente en gériatrie, il est impératif de considérer toute nouvelle plainte d'un patient comme un potentiel effet indésirable d'un traitement avant d'évoquer une nouvelle pathologie. En effet, s'il survient un nouveau symptôme, il est important de savoir s'il s'agit de l'évolution de pathologies déjà connues, d'une nouvelle pathologie ou d'une iatropathologie.<sup>91</sup>

### 10.2.2 Optimisation thérapeutique

L'optimisation thérapeutique nécessite une formation et une éducation des professionnels de santé mais aussi de la population générale. Pour qu'elles soient efficaces, les formations doivent être ancrées dans la pratique de terrain plutôt que trop éloignées de la réalité des soins<sup>92</sup>, le but étant d'obtenir une meilleure organisation et un renforcement de la qualité des actes, des procédures et des prescriptions.<sup>90</sup>

L'usage rationnel des médicaments fait partie des priorités de cette optimisation thérapeutique. Définis en 1985 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit de « prescrire le produit le plus approprié, obtenu à temps et moyennant un prix abordable pour tous, délivré correctement et administré selon la posologie appropriée et pendant un laps de temps approprié ». A l'échelle mondiale, plus de 50% de tous les médicaments sont prescrits, distribués ou vendus de manière inappropriée.<sup>93</sup>

De manière générale, les médecins généralistes reconnaissent que la polymédication est un problème majeur dans leur population de patients âgés et qu'ils doivent être en mesure de prescrire uniquement les médicaments essentiels et à des doses plus faibles.<sup>94</sup> En France, 91% des consultations de la population âgée aboutissent à une prescription de médicaments.<sup>86</sup>

Bien prescrire signifie aussi savoir proscrire un traitement contre-indiqué mais aussi savoir déprescrire un médicament inutile ou devenu tel, c'est ainsi qu'est apparu le terme de déprescription. Selon le Réseau Canadien pour la Déprescription, elle est définie comme « la réduction de dose ou la cessation d'un médicament qui n'a plus d'effet bénéfique ou qui risque de nuire au patient ». <sup>95</sup> Il s'agit d'un processus planifié et supervisé. Le but étant de minimiser le risque associé aux médicaments inappropriés et d'améliorer la santé et la qualité de vie. <sup>96</sup> En effet, en vieillissant, le corps et l'état de santé changent. Un médicament qui pouvait être bénéfique à un moment donné peut ne plus l'être plus tard. Il est alors nécessaire d'évaluer les médicaments des patients âgés, notamment les sujets vulnérables, en vue d'une déprescription.

Aujourd'hui la sensibilisation et la participation des patients à la déprescription est importante afin de changer la culture entourant la prescription, qui pour le moment, est dans le sens de poursuivre tels quels les traitements en cours. Près de 90% des personnes âgées seraient prêtes à se faire déprescrire un médicament même si elles considèrent que celui-ci est nécessaire. <sup>96</sup>

Plusieurs actions ont été mises en place dans ce but d'optimisation thérapeutique. En 2005, le guide de bon usage pour prévenir la iatrogénie est édité par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), et en 2006, la Haute Autorité de Santé propose le programme « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé ». Tous deux détaillent les facteurs de risque de iatrogénie et les outils/recommandations afin de lutter contre celle-ci.

<sup>97</sup>

### 10.2.3 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une dimension essentielle de la prise en charge des pathologies chroniques, dont les personnes âgées sont les principales cibles. Elle « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ». (OMS-1996) Elle permettrait de renforcer un meilleur état de santé. Cependant sa mise en place n'est pas facile, surtout chez le patient gériatrique du fait de possibles déficits cognitifs et présence d'une fragilité. <sup>98</sup> Le moment le plus opportun pour mettre en place ce dispositif est la sortie d'hôpital, qui est connu pour être le moment de rupture du parcours de soin et à haut risque de discontinuité médicamenteuse. C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) désire que cette éducation thérapeutique soit complètement intégrée aux soins dispensés aux patients souffrant de pathologies chroniques. <sup>99</sup>

Un programme éducatif a été mis en place : OMAGE (Optimisation des Médicaments chez les sujets AGEs). Il est, depuis 2014, le programme référent de l'éducation thérapeutique des patients polypathologiques et polymédiqués par l'HAS.

Les sujets âgés à risque de perte d'autonomie sont les patients cibles de ce programme. D'autres conditions permettent d'inclure les patients à ce programme, à savoir la polymédication (plus de 10 médicaments par jour), l'association d'un diurétique ou d'un anticoagulant oral à 4 autres médicaments, ou un accident iatrogénique grave (hospitalisation) dans les 6 mois. <sup>100</sup> Plusieurs documents sont mis à disposition afin d'animer ces séances, notamment des jeux de cartes, des planches illustrées afin de faciliter ce dernier.

#### 10.2.4 Bilan partagé de médication

Depuis la parution des avenants n°11 et 14 en 2017 et 2018 à la Convention nationale du 4 avril 2012, les pharmaciens d'officine s'investissent dans un nouveau dispositif d'accompagnement : le bilan partagé de médication.<sup>101</sup>

Défini par la HAS, il est « une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits et d'outils d'évaluation pharmacologique comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés ». <sup>102</sup> Il permet d'accompagner les patients âgés polymédiqués et est fondamental dans la lutte contre la iatrogénie.

Il s'adresse aux sujets souffrant d'une ou plusieurs pathologies ayant plus de 65 ans et au moins une affection longue durée (ALD) ou les patients ayant plus de 75 ans. Le second critère est la polymédication c'est-à-dire qu'ils aient au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour une durée supérieure à 6 mois.<sup>89</sup> Il se déroule en 4 étapes distinctes :

1. Entretien de recueil des données au cours duquel nous recueillons les informations générales du patient, notamment ses habitudes de vie et son état physiologique. Cette première étape permet également de recueillir l'ensemble des traitements du patient et d'évaluer la connaissance que ce dernier a de ses médicaments.
2. Analyse des traitements, elle repose sur la vérification des posologies et contre-indications de chaque médicament et ainsi les possibles interactions médicamenteuses. L'observance du traitement est également évaluée. C'est à la fin de cette étape que nous transmettons au médecin traitant nos différentes données et préconisations concernant le patient.
3. Entretien-conseil permettant d'expliquer au patient notre analyse et lui remettre un plan de posologie complété de conseils hygiéno-diététiques.
4. Entretien de suivi d'observance, réalisé quelques temps plus tard, il permet de réévaluer avec le patient son adhésion au traitement et, dans le cas échéant, faire évoluer notre accompagnement.

### 10.2.5 Coordination pluri-professionnelle

Dans une population gériatrique, il est fréquent que le nombre de spécialistes impliqués dans leurs soins augmente au vu de la multitude de pathologies chroniques. En effet, chaque professionnel de santé recommande pour son patient des interventions propres à son domaine d'expertise, ainsi plus un patient présente de maladies chroniques, plus le nombre de spécialistes est élevé.<sup>103</sup> Dans la plupart des cas, cela entraîne une fragmentation des prescriptions et plus globalement du parcours de soin qui est un facteur reconnu d'erreurs médicamenteuses, notamment des soins redondants et parfois contradictoires.<sup>49</sup> C'est pourquoi il est essentiel d'établir un rôle de coordination, notamment avec les médecins généralistes qui ont une vision plus globale du patient en contraste avec le spécialiste qui ne regarde le patient que dans le cadre de sa propre discipline.<sup>94</sup>

C'est suite à l'article L. 161-36-1 qu'est né le dossier médical personnel, renommé en 2016 en dossier médical partagé (DMP). Créé dans le but de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins, il appartient au patient et est accessible via internet.<sup>104</sup>

A l'occasion d'activités de prévention, de diagnostic ou de soins, chaque professionnel de santé qu'il exerce en ville ou en établissement de santé, reporte dans ce dossier médical partagé les éléments diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la coordination des soins de la personne prise en charge. Il est l'instrument clé de la coordination des soins, cependant il doit être complémentaire aux messageries sécurisées de santé permettant ainsi les échanges sécurisés entre professionnels.<sup>105</sup>

A titre d'exemple, en France, dans l'Ain, une maison de santé pluridisciplinaire a mis en place une action de coordination entre médecins généralistes et pharmaciens d'officine. Cette dernière a permis aux différents acteurs de la santé du patient d'avoir les informations dont ils ont besoin pour l'analyse du traitement ; notamment les pathologies chroniques ainsi que la dernière mesure de clairance rénale pour le pharmacien, les médicaments délivrés sans ordonnance et l'observance pour le médecin. Ainsi, ces derniers ont pu évaluer la pertinence des traitements en se basant chacun sur différents référentiels.

### 10.3 Perspectives

Afin de lutter contre ces prescriptions, nous avons échangé avec le médecin coordinateur très enclin à l'amélioration de la prise en charge de ses patients. Afin de mettre en avant les défauts de prescriptions au sein de l'Ehpad, une présentation des résultats au médecin coordinateur de l'établissement serait envisageable, dans le but prochain d'établir une révision thérapeutique de ces dernières.

Pour lutter contre ces prescriptions inappropriées, la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) serait intéressante, le but étant de créer et partager avec les différents professionnels des supports d'aide à la prescription. Par ailleurs, dans le but de faciliter la prescription et permettre aux médecins de suivre au mieux les recommandations, nous pourrions réfléchir à la réalisation d'un guide pratique de juste prescription chez la personne âgée, ainsi chaque prescription pourrait être révisée avant d'être validée et délivrée.

Par la suite, une fois la réunion réalisée, un second tour d'audit pourrait être établi afin de suivre l'évolution des prescriptions.

## 11 CONCLUSION

Les prescriptions de médicaments inappropriés sont un problème majeur dans la prise en charge du sujet âgé en raison des conséquences qu'elles peuvent engendrer. Il est important de rappeler que la prise en charge doit englober plusieurs critères, notamment les données physiologiques et biologiques du patient. Le sujet âgé étant fragile, il est alors plus à risque de iatrogénie. La polypathologie, la polymédication, la sur-prescription et sous-prescription, les médicaments ayant une action anticholinergique ou encore les médicaments nécessitant une adaptation posologique sont les principaux facteurs impliqués dans la iatrogénie.

Dans notre étude, les benzodiazépines et apparentés ainsi que les psychotropes sont les classes médicamenteuses les plus à risque de iatrogénie chez le sujet âgé, notamment à cause de cette fragilité qui les caractérise.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont également un problème majeur, ils sont prescrits pour des durées supérieures aux recommandations sans qu'ils soient nécessaires au vue des antécédents des patients. Les médicaments à potentiel anticholinergique représentent, eux aussi, une part importante dans les prescriptions inappropriées au vue de leurs possibles effets indésirables.

Le rôle du prescripteur mais aussi du pharmacien est alors primordial dans la lutte contre la iatrogénie.

Pour les prescripteurs, il est de leur ressort d'évaluer chaque prescription. Pour cela, plusieurs aides à la prescriptions sont disponibles, mais il ne suffit pas de se reposer sur ces dernières. Ils doivent avoir conscience des spécificités du sujet âgé et se former continuellement afin d'optimiser leurs prescriptions. C'est ainsi que le terme « déprescription » prend tout son sens. Hiérarchiser les pathologies est important afin de réduire au maximum les médicaments et posologies, le but étant de prioriser les médicaments ayant un intérêt thérapeutique démontré et dénués de tout effet iatrogène.

Le pharmacien d'officine a lui aussi sa part de responsabilité dans la prévention du risque iatrogène. Il doit effectuer une analyse pharmaceutique des prescriptions et sensibiliser les patients au bon usage des médicaments mais aussi au risque lié au mésusage. A travers nos nouvelles missions, plus précisément la réalisation d'entretien pharmaceutique ou encore la réalisation de bilans partagés de médication, notre implication au sein de la prise en charge des sujets âgés est renforcée.

Ainsi, la coordination pluri professionnelle est un bon outil de lutte et de prévention contre la iatrogénie. Le pharmacien permet un second contrôle d'ordonnance ce qui permet une sécurité supplémentaire de la prescription. Comme le montre notre étude avec un nombre élevé de prescriptions contenant des benzodiazépines et apparentés, une discussion aurait pu être intéressante entre les deux professionnels de santé afin de juger de l'utilité de cette prescription et trouver des alternatives médicamenteuses ou non pour le patient.



# ANNEXES

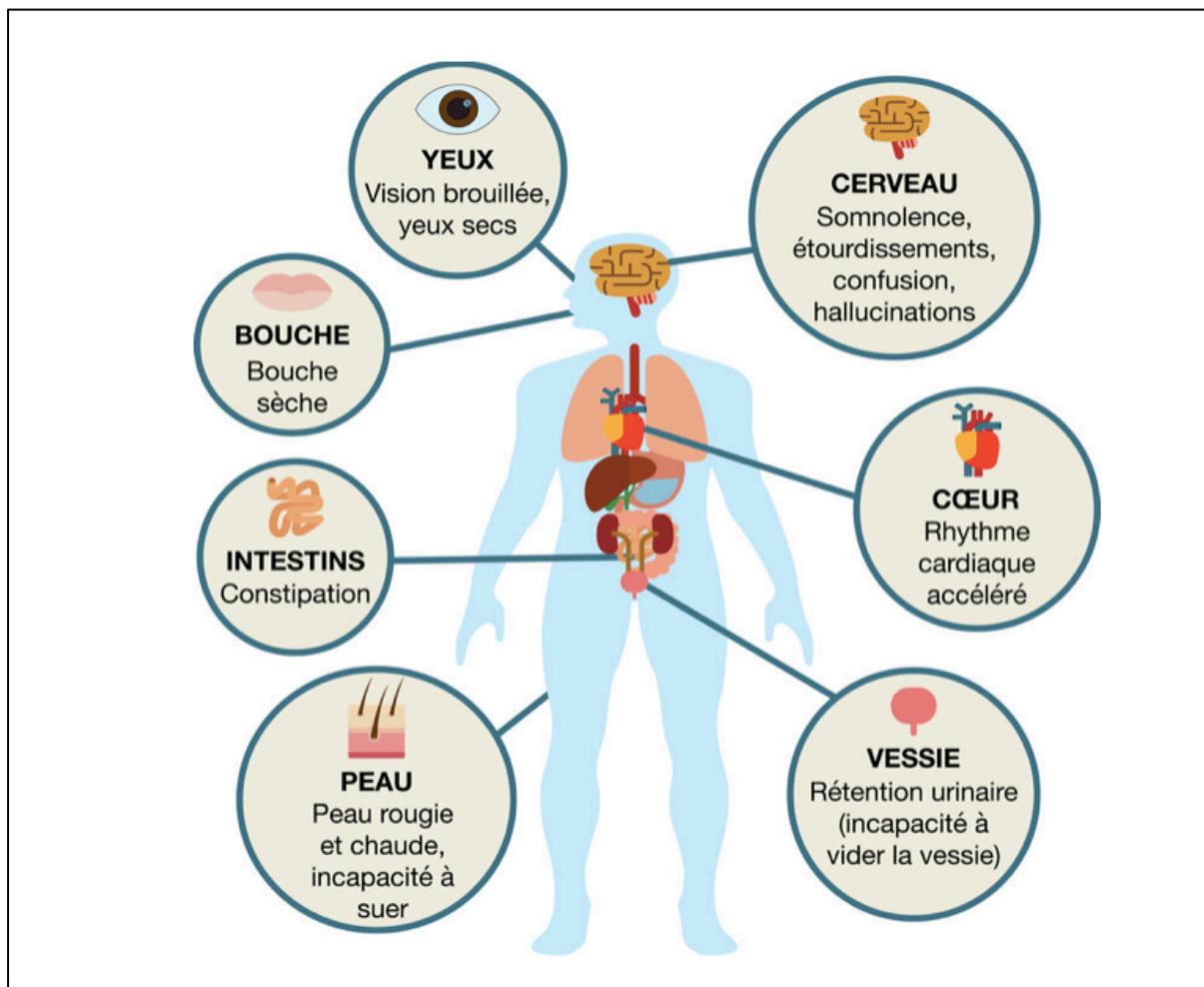
ANNEXE 1 : EXEMPLE DE MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES .....	91
ANNEXE 2 : EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES .....	92
ANNEXE 3 : CRITERES DE BEERS .....	93
ANNEXE 4 : LISTE DE LAROCHE .....	102
ANNEXE 5 : CRITERES STOPP/START .....	107
ANNEXE 6 : GUIDE PAPA.....	111
ANNEXE 7 : ECHELLE DU RISQUE ANTICHOLINERGIQUE (ANTICHOLINERGIC RISK SCALE : ARS) .....	112
ANNEXE 8 : ECHELLE DU RISQUE COGNITIF LIE AUX ANTICHOLINERGIQUES (ANTICHOLINERGIC COGNITIVE BURDEN : ACB).....	113
ANNEXE 9 : ECHELLE DES MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES (ANTICHOLINERGIC DRUG SCALE : ADS) .....	114
ANNEXE 10 : PLANCHES D'AIDE A LA DEPRESCRIPTION .....	115

Annexe 1 : exemple de médicaments anticholinergiques

	ANTIPSYCHOTIQUE	ANTIDÉPRESSEUR	ANTISPASMODIQUE	ANTI-HISTAMINIQUE	OPIOÏDE	MÉDICAMENTS INHALÉS	AUTRES
<b>FORT POTENTIEL ANTICHOLINERGIQUE</b>	CHLORPROMAZINE CLOZAPINE	AMITRIPTYLINE CLOMIPRAMINE IMIPRAMINE	OXYBUTININE SOLIFENACINE	PROMETHAZINE		IPRATROPIUM TIOTROPIUM	
<b>FAIBLE POTENTIEL ANTICHOLINERGIQUE</b>	HALOPERIDOL OLANZAPINE QUETIAPINE RISPERIDONE	CITALOPRAM FLUOXETINE MIRTAZAPINE PAROXETINE		CETIRIZINE LORATADINE	CODEINE FENTANYL METHADONE MORPHINE OXYCODONE TRAMADOL		ALPRAZOLAM AMANTADINE BACLOFENE CARBAMAEZPINE CLONAZEPAM COLCHICINE DIAZEPAM DIGOXINE FUROSEMIDE LOPERAMIDE METOCLOPRAMIDE RANITIDINE TEOPHYLLINE

Source : Australian Government

Annexe 2 : effets secondaires des médicaments anticholinergiques



Annexe 3 : critères de Beers

Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults<sup>a</sup>

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>1 Anticholinergics<sup>b</sup></b>				
<b>1a</b> First-generation antihistamines Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Meclizine Promethazine Pyrilamine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity  Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.	Avoid	Moderate	Strong
<b>1b</b> Antiparkinsonian agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention or treatment of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
<b>1c</b> Antispasmodics Atropine (excludes ophthalmic) Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Homatropine (excludes ophthalmic) Hyoscyamine Methscopolamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
<b>2 Antithrombotics</b>				
<b>2a</b> Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
<b>3 Anti-infective</b>				
<b>3a</b> Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression	Low	Strong
<b>4 Cardiovascular</b>				
<b>4a</b> Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

	Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
4b	Central alpha-agonists Clonidine for first-line treatment of hypertension Other CNS alpha-agonists Guanabenz Guanfacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/day)	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid as first-line antihypertensive	Low	Strong
			Avoid other CNS alpha-agonists as listed	Low	Strong
4c	Disopyramide	May induce heart failure in older adults because of potent negative inotropic action; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
4d	Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure.	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
4e	Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because there are safer and more effective alternatives for rate control supported by high-quality evidence. Use in heart failure: evidence for benefits and harms of digoxin is conflicting and of lower quality; most but not all of the evidence concerns use in HFrEF. There is strong evidence for other agents as first-line therapy to reduce hospitalizations and mortality in adults with HFrEF. In heart failure, higher dosages are not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity. Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in those with stage 4 or 5 chronic kidney disease.	Avoid this rate control agent as first-line therapy for atrial fibrillation	Atrial fibrillation: low	Atrial fibrillation: strong
			Avoid as first-line therapy for heart failure	Heart failure: low	Heart failure: strong
			If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/day	Dosage >0.125 mg/day: moderate	Dosage >0.125 mg/day: strong
4f	Nifedipine, immediate release	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
4g	Amiodarone	Effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High	Strong
5	Central nervous system				
5a	Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/day Imipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin ( $\leq 6$ mg/day) comparable to that of placebo	Avoid	High	Strong

Table 2 (Contd.)

	Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
	Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
5b	Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
5c	Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
5d	Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and preprocedural anesthesia	Avoid	Moderate	Strong
5e	Meprobamate	High rate of physical dependence; sedating	Avoid	Moderate	Strong
5f	Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Eszopiclone Zaleplon Zolpidem	Nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, Z drugs) have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (eg, delirium, falls, fractures); increased emergency room visits/hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid	Moderate	Strong
5g	Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuprine	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

	Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
6	Endocrine				
6a	Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
6b	Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
6c	Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 µg twice weekly) with their healthcare provider	Avoid systemic estrogen (eg, oral and topical patch) Vaginal cream or vaginal tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, recurrent lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Vaginal cream or vaginal tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
6d	Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	High	Strong
6e	Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. Avoid insulin regimens that include only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin. This recommendation does not apply to regimens that contain basal insulin or long-acting insulin.	Avoid	Moderate	Strong
6f	Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
6g	Sulfonylureas, long acting Chlorpropamide Glimepiride Glyburide (also known as glibenclamide)	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH Glimepiride and glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
7	Gastrointestinal				
7a	Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure	Avoid, unless for gastroparesis with duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases	Moderate	Strong
7b	Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
7c	Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (eg, oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (eg, because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists)	High	Strong

Table 2 (Contd.)

	Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>8</b>	<b>Pain medications</b>				
<b>8a</b>	Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
<b>8b</b>	Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
<b>8c</b>	Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding/peptic ulcer disease and acute kidney injury in older adults Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
<b>8d</b>	Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
<b>9</b>	<b>Genitourinary</b>				
<b>9a</b>	Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

Abbreviations: CNS, central nervous system; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

<sup>a</sup>The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

<sup>b</sup>See also criterion on highly anticholinergic antidepressants.

**Table 3. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome<sup>a</sup>**

	Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>10</b>	Cardiovascular					
<b>10a</b>	Heart failure	Avoid: Cilostazol  Avoid in heart failure with reduced ejection fraction: Nondihydropyridine CCBs (diltiazem, verapamil)  Use with caution in patients with heart failure who are asymptomatic; avoid in patients with symptomatic heart failure: NSAIDs and COX-2 inhibitors  Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)  Dronedarone	Potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure (NSAIDs and COX-2 inhibitors, nondihydropyridine CCBs, thiazolidinediones); potential to increase mortality in older adults with heart failure (cilostazol and dronedarone)	As noted, avoid or use with caution	Cilostazol: low  Nondihydropyridine CCBs: moderate  NSAIDs: moderate  COX-2 inhibitors: low  Thiazolidinediones: high  Dronedarone: high	Cilostazol: strong  Nondihydropyridine CCBs: strong  NSAIDs: strong  COX-2 inhibitors: strong  Thiazolidinediones: strong  Dronedarone: strong
<b>10b</b>	Syncope	AChEIs  Nonselective peripheral alpha-1 blockers (ie, doxazosin, prazosin, terazosin)  Tertiary TCAs  Antipsychotics: Chlorpromazine Thioridazine Olanzapine	AChEIs cause bradycardia and should be avoided in older adults whose syncope may be due to bradycardia. Nonselective peripheral alpha-1 blockers cause orthostatic blood pressure changes and should be avoided in older adults whose syncope may be due to orthostatic hypotension. Tertiary TCAs and the antipsychotics listed increase the risk of orthostatic hypotension or bradycardia.	Avoid	AChEIs, TCAs, and antipsychotics: high  Nonselective peripheral alpha-1 blockers: high	AChEIs and TCAs: strong  Nonselective peripheral alpha-1 blockers and antipsychotics: weak
<b>11</b>	Central nervous system					
<b>11a</b>	Delirium	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatricscareonline.org.) Antipsychotics <sup>b</sup> Benzodiazepines Corticosteroids (oral and parenteral) <sup>c</sup> H2-receptor antagonists Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine Meperidine Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics: eszopiclone, zaleplon, zolpidem	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of potential of inducing or worsening delirium  Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia and/or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.	Avoid	H2-receptor antagonists: low  All others: moderate	Strong
<b>11b</b>	Dementia or cognitive impairment	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatricscareonline.org)  Benzodiazepines  Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone	Avoid because of adverse CNS effects  Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia and/or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or	Avoid	Moderate	Strong

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
	Zaleplon Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use <sup>b</sup>	others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.			
11c History of falls or fractures	Antiepileptics Antipsychotics <sup>b</sup> Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem Antidepressants TCAs SSRIs SNRIs Opioids	May cause ataxia, impaired psychomotor function, syncope, additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones.  If one of the drugs must be used, consider reducing use of other CNS-active medications that increase risk of falls and fractures (ie, antiepileptics, opioid-receptor agonists, antipsychotics, antidepressants, nonbenzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist hypnotics, other sedatives/hypnotics) and implement other strategies to reduce fall risk. Data for antidepressants are mixed but no compelling evidence that certain antidepressants confer less fall risk than others.	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid antiepileptics except for seizure and mood disorders  Opioids: avoid except for pain management in the setting of severe acute pain (eg, recent fractures or joint replacement)	Opioids: moderate All others: high	Strong
11d Parkinson disease	Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine  All antipsychotics (except quetiapine, clozapine, pimavanserin)	Dopamine-receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms  Exceptions: Pimavanserin and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson disease. Quetiapine has only been studied in low-quality clinical trials with efficacy comparable to that of placebo in five trials and to that of clozapine in two others.	Avoid	Moderate	Strong
12 Gastrointestinal					
12a History of gastric or duodenal ulcers	Aspirin >325 mg/day Non-COX-2-selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (ie, proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
13 Kidney/urinary tract					
Chronic kidney disease stage 4 or higher (creatinine clearance <30 mL/min)	NSAIDs (non-COX and COX selective, oral and parenteral, nonacetylated salicylates)	May increase risk of acute kidney injury and further decline of renal function	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Table 3 (Contd.)

	Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
14	Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen) Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	Lack of efficacy (oral estrogen) and aggravation of incontinence (alpha-1 blockers)	Avoid in women	Estrogen: high Peripheral alpha-1 blockers: moderate	Estrogen: strong Peripheral alpha-1 blockers: strong
15	Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 7 and full criteria available on www.geriatricscareonline.org)	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Strong

Abbreviations: AChEI, acetylcholinesterase inhibitor; CCB, calcium channel blocker; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

<sup>a</sup>The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

<sup>b</sup>May be required to treat concurrent schizophrenia, bipolar disorder, and other selected mental health conditions but should be prescribed in the lowest effective dose and shortest possible duration.

<sup>c</sup>Excludes inhaled and topical forms. Oral and parenteral corticosteroids may be required for conditions such as exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease but should be prescribed in the lowest effective dose and for the shortest possible duration.

Table 4. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults<sup>a</sup>

	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
16	Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer	Risk of major bleeding from aspirin increases markedly in older age. Several studies suggest lack of net benefit when used for primary prevention in older adult with cardiovascular risk factors, but evidence is not conclusive. Aspirin is generally indicated for secondary prevention in older adults with established cardiovascular disease.	Use with caution in adults ≥70 years	Moderate	Strong
17	Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥75 years.	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥75 years	Moderate	Strong
18	Prasugrel	Increased risk of bleeding in older adults; benefit in highest-risk older adults (eg, those with prior myocardial infarction or diabetes mellitus) may offset risk when used for its approved indication of acute coronary syndrome to be managed with percutaneous coronary intervention.	Use with caution in adults ≥75 years	Moderate	Weak
19	Antipsychotics Carbamazepine Diuretics Mirtazapine Oxcarbazepine SNRIs SSRIs TCAs Tramadol	May exacerbate or cause SIADH or hyponatremia; monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults	Use with caution	Moderate	Strong
20	Dextromethorphan/ quinidine	Limited efficacy in patients with behavioral symptoms of dementia (does not apply to treatment of PBA). May increase risk of falls and concerns with clinically significant drug interactions. Does not apply to treatment of pseudobulbar affect.	Use with caution	Moderate	Strong
21	Trimethoprim- sulfamethoxazole	Increased risk of hyperkalemia when used concurrently with an ACEI or ARB in presence of decreased creatinine clearance	Use with caution in patients on ACEI or ARB and decreased creatinine clearance	Low	Strong

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; PBA, pseudobulbar affect; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; VTE, venous thromboembolism.

<sup>a</sup>The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

Table 5. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Clinically Important Drug-Drug Interactions That Should Be Avoided in Older Adults

	Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
22	RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren) or potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene)	Another RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren)	Increased risk of hyperkalemia	Avoid routine use in those with chronic kidney disease stage 3a or higher	Moderate	Strong
23	Opioids	Benzodiazepines	Increased risk of overdose	Avoid	Moderate	Strong
24	Opioids	Gabapentin, pregabalin	Increased risk of severe sedation-related adverse events, including respiratory depression and death	Avoid; exceptions are when transitioning from opioid therapy to gabapentin or pregabalin, or when using gabapentinoids to reduce opioid dose, although caution should be used in all circumstances.	Moderate	Strong
25	Anticholinergic	Anticholinergic	Increased risk of cognitive decline	Avoid; minimize number of anticholinergic drugs (Table 7)	Moderate	Strong
26	Antidepressants (TCAs, SSRIs, and SNRIs) Antipsychotics Antiepileptics Benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Opioids	Any combination of three or more of these CNS-active drugs <sup>a</sup>	Increased risk of falls (all) and of fracture (benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	Avoid total of three or more CNS-active drugs <sup>a</sup> ; minimize number of CNS-active drugs	Combinations including benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics or opioids: high All other combinations: moderate	Strong
27	Corticosteroids, oral or parenteral	NSAIDs	Increased risk of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding	Avoid; if not possible, provide gastrointestinal protection	Moderate	Strong
28	Lithium	ACEIs	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
29	Lithium	Loop diuretics	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
30	Peripheral α-1 blockers	Loop diuretics	Increased risk of urinary incontinence in older women	Avoid in older women, unless conditions warrant both drugs	Moderate	Strong
31	Phenytoin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Increased risk of phenytoin toxicity	Avoid	Moderate	Strong
32	Theophylline	Cimetidine	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
33	Theophylline	Ciprofloxacin	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
34	Warfarin	Amiodarone	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
35	Warfarin	Ciprofloxacin	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
36	Warfarin	Macrolides (excluding azithromycin)	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong

## Annexe 4 : liste de Laroche

Tableau 1  
Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid <sup>®</sup> , Indocid <sup>®</sup> , Dolcidium <sup>®</sup> Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine <sup>®*</sup>	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil <sup>®</sup> , Défanyl <sup>®</sup> , Laroxyl <sup>®</sup> , Elavil <sup>®</sup> , Ludiomil <sup>®</sup> , Prothiaden <sup>®</sup> , Quitaxon <sup>®</sup> , Surmontil <sup>®</sup> , Tofranil <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil <sup>®</sup> , Moditen <sup>®</sup> , Modécate <sup>®</sup> , Neuleptil <sup>®</sup> , Nozinan <sup>®</sup> , Piportil <sup>®</sup> , Tercian <sup>®</sup> , Trilifan Retard <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Mépronizine <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan <sup>®</sup> , Primalan <sup>®</sup> , Quitadrill <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup> , Sirop Teyssède <sup>®</sup> , Allergefon <sup>®</sup> , Atarax <sup>®</sup> , Dimégan <sup>®</sup> , Polaramine <sup>®</sup> , Célestamine <sup>®</sup> , Périactine <sup>®</sup> , Aphilan <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan <sup>®</sup> , Driptane <sup>®</sup> , Détrusitol <sup>®</sup> , Vésicare <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Tropium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association

*Anxiolytiques, hypnotiques*

10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie ( $\geq 20$ heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil <sup>®</sup> , Valium <sup>®</sup> , Novazam <sup>®</sup> Gé, Librax <sup>®</sup> , Lysanxia <sup>®</sup> , Urbanyl <sup>®</sup> , Nordaz <sup>®</sup> , Victan <sup>®</sup> , Mogadon <sup>®</sup> , Rohypnol <sup>®</sup> , Tranxene <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Nuctalon <sup>®</sup>	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthylodopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet <sup>®</sup> , Catapressan <sup>®</sup> , Physiotens <sup>®</sup> , Hyperium <sup>®</sup> , Estulic <sup>®</sup>	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nifédipine	Adalate <sup>®</sup> , Loxen <sup>®</sup> 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Tensionorme <sup>®</sup>	Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif	Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Isorhythm <sup>®</sup> , Rythmodan <sup>®</sup>	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid <sup>®</sup>	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	Tagamet <sup>®</sup> , Stomédine <sup>®</sup>	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	Contalax <sup>®</sup> , Dulcolax <sup>®</sup> , Prépacol <sup>®</sup> , Jamlène <sup>®</sup> , Fructines <sup>®</sup>	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémisants</i>				
19	Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral <sup>®</sup> , Ozidia LP <sup>®</sup>	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax <sup>®</sup> , Baclofène <sup>®</sup> , Liorésal <sup>®</sup> , Myolastan <sup>®</sup> , Panos <sup>®</sup> , Mégavix <sup>®</sup>	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	Eupressyl <sup>®</sup> , Médiatensyl <sup>®</sup> , Minipress <sup>®</sup> , Alpress <sup>®</sup>	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux	
Critère avec une efficacité discutable				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinbumine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine <sup>®</sup> , Capergyl <sup>®</sup> , Vasobral <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Ginkogink <sup>®</sup> , Tanakan <sup>®</sup> , Tramisal <sup>®</sup> , Sermion <sup>®</sup> , Praxilène <sup>®</sup> , Naftilux <sup>®</sup> , Gévatran <sup>®</sup> , Diactane <sup>®</sup> , Torental <sup>®</sup> , Hatial <sup>®</sup> , Pentoflux <sup>®</sup> Ge, Trivastal <sup>®</sup> , Carlytène <sup>®</sup> , Cervoxan <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Rhéobral <sup>®</sup> , Rutovincine <sup>®</sup> , Vincarutine <sup>®</sup> , Vinca <sup>®</sup> Axonyl <sup>®</sup> , Gabacet <sup>®</sup> , Nootropyl <sup>®</sup>	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse

Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

*Anxiolytiques, hypnotiques*

27

Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j

Témesta<sup>®</sup> > 3 mg/j, Equitam<sup>®</sup> > 3 mg/j, Séresta<sup>®</sup> > 60 mg/j, Xanax<sup>®</sup> > 2 mg/j, Halcion<sup>®</sup> > 0,25 mg/j, Normison<sup>®</sup> > 15 mg/j, Vératran<sup>®</sup> > 5 mg/j, Havlane<sup>®</sup> > 0,5 mg/j, Noctamide<sup>®</sup> > 0,5 mg/j, Stilnox<sup>®</sup> > 5 mg/j, Ivadal<sup>®</sup> > 5 mg/j, Imovane<sup>®</sup> > 3,75 mg/j

Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune

Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

*Médicaments gastro-intestinaux*

28

29

Méprobamate  
Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylylate-atropine

Kaologeais<sup>®</sup>  
Viscéralgine<sup>®</sup>, Scopoderm<sup>®</sup>, Scoburen<sup>®</sup>, Librax<sup>®</sup>, Spasmodex<sup>®</sup>, Gélumaline<sup>®</sup>, Suppomaline<sup>®</sup>, Diarsed<sup>®</sup>

Somnolence, confusion  
Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques

Phloroglucinol, mébévérine

*Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques*

30

Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diménhydrinate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphényldramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...

Aphilan<sup>®</sup>, Dramamine<sup>®</sup>, Mercalm<sup>®</sup>, Nausicalm<sup>®</sup>, Nautamine<sup>®</sup>, Vogalène<sup>®</sup>, Vogalib<sup>®</sup>, Plitican<sup>®</sup>, Agyrax<sup>®</sup>, Calmixene<sup>®</sup>, Rhinathiol<sup>®</sup>, Prométhazine<sup>®</sup>, Fluisédal<sup>®</sup>, Transmer<sup>®</sup>, Tussisédal<sup>®</sup>, Toplexil<sup>®</sup>, Fervex<sup>®</sup>, Actifed<sup>®</sup> jour et nuit, Actifed<sup>®</sup> rhume, Humex<sup>®</sup> rhume, Rhinofébral<sup>®</sup>...

Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation

Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique,  
Pour les nausées : dompéridone,  
Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine,  
Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)

*Antiagrégant plaquettaire*

31

Dipyridamole

Asasantine<sup>®</sup>, Cléridium<sup>®</sup>, Persantine<sup>®</sup>, Coronarine<sup>®</sup>, Protangix<sup>®</sup>

Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique

Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

*Antimicrobien*

32

Nitrofurantoïne

Furadantine<sup>®</sup>, Furadoïne<sup>®</sup>, Microdoïne<sup>®</sup>

Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances

Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

(Adaptée de [16] ; augmentée des noms des principales spécialités médicamenteuses disponibles en France).

\* Ce médicament n'est plus disponible en France depuis 2008.

**Annexe 1. STOPP/START.v2, adaptation en langue française**

**Screening Tool of Older Persons' Prescriptions, version 2 (STOPP.v2)**

Chez une personne âgée de 65 ans 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 (IPP) sans atteinte œsogastrique récente...) – (surprescription)

**A2** Tout médicament prescrit au-delà de la durée recommandée, si elle est définie – (surprescription)

**A3** Toute duplication de prescription d'une classe médicamenteuse (deux benzodiazépines, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, anticoagulants...) – (monothérapie à optimiser avant de considérer la duplication)

**Section B: Système cardiovasculaire**

**B1** La digoxine pour une décompensation d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée – (pas de preuve de bénéfice)

**B2** Le vérapamil ou le diltiazem en présence d'une décompensation cardiaque de classe III ou IV – (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque)

**B3** Un bêtabloquant en combinaison avec le vérapamil ou le diltiazem – (risque de bloc de conduction cardiaque)

**B4** Un bêtabloquant en présence d'une bradycardie (<50 bpm), d'un bloc atrioventriculaire du second degré ou troisième degré – (risque de bloc complet ou d'asystolie)

**B5** L'amiodarone en première intention pour une tachycardie supra-ventriculaire – (risque d'effets secondaires plus important que celui par bêtabloquant, digoxine, vérapamil ou diltiazem)

**B6** Un diurétique de l'anse en première intention pour une hypertension artérielle – (des alternatives plus sûres et plus efficaces sont disponibles)

**B7** Un diurétique de l'anse pour œdèmes des membres inférieurs d'origine périphérique (c'est-à-dire en l'absence d'argument pour une insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou syndrome néphrotique) – (la surélévation des jambes et le port de bas de contention sont plus appropriés)

**B8** Un diurétique thiazidique ou apparenté (indapamide) en présence d'une hypokaliémie ( $K^+ < 3,5$  mmol/l), hyponatrémie ( $Na^+ < 130$  mmol/l), hypercalcémie (calcémie corrigée  $> 2,65$  mmol/l ou  $> 10,6$  mg/dl), ou d'une histoire d'arthrite microcristalline (goutte ou chondrocalcinose) – (risque accru de précipiter ces troubles métaboliques)

**B9** Un diurétique de l'anse pour hypertension artérielle en présence d'une incontinence urinaire – (exacerbation probable de l'incontinence)

**B10** Un antihypertenseur à action centrale (méthylodopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine) en l'absence d'une intolérance ou d'une inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs – (les antihypertenseurs à action centrale sont moins bien tolérés)

**B11** Un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en présence d'un antécédent d'hyperkaliémie – (risque de récurrence)

**B12** Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) en l'absence d'une surveillance de la kaliémie (au moins

semestrielle), lorsque cet antagoniste est associé à un médicament d'épargne potassique (IEC, ARA II, amiloride, triamtérène) – (risque d'hyperkaliémie sévère ( $> 6$  mmol/l))

**B13** Un inhibiteur de la 5-phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil, vardénafil) en présence d'une décompensation cardiaque sévère avec hypotension (pression systolique  $< 90$  mmHg) ou d'un angor traité par nitrés – (risque de choc cardiovasculaire)

**Section C: Antiagrégants et anticoagulants**

**C1** De l'aspirine au long cours à dose  $> 160$  mg/jour – (risque accru de saignement, sans preuve d'efficacité majorée)

**C2** De l'aspirine en présence d'un antécédent d'ulcère gastro-duodénal sans prescription d'un IPP – (risque de récurrence d'ulcère)

**C3** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) ou un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) en présence d'un risque hémorragique significatif (hypertension artérielle sévère non contrôlée, diathèse hémorragique, ou récent épisode de saignement spontané important) – (risque élevé d'hémorragie)

**C4** De l'aspirine associée au clopidogrel en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis moins de douze mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique) – (pas de preuve de bénéfice, hors de ces trois exceptions, par rapport à une monothérapie par clopidogrel)

**C5** De l'aspirine associée à un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une fibrillation atriale – (pas de bénéfice additionnel de l'aspirine, qui majore le risque de saignement)

**C6** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) en association à un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une artériopathie stable (coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique) – (pas de bénéfice additionnel de l'ajout de l'antiagrégant, qui majore le risque de saignement)

**C7** La ticlopidine dans tous les cas – (le clopidogrel et le prasugrel ont des effets secondaires moindres et une efficacité similaire)

**C8** Un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de six mois pour un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – (pas de bénéfice additionnel après six mois)

**C9** Un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de douze mois pour un premier épisode d'embolie pulmonaire (EP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – (pas de bénéfice additionnel après douze mois)

**C10** Un AINS associé à un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) – (risque accru d'hémorragie gastro-intestinale)

**C11** Un AINS en présence d'un antiagrégant plaquettaire, sans traitement préventif par un IPP – (risque accru d'ulcère gastro-duodénal)

**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 ISRS)

## Annexe 1. STOPP/START.v2, adaptation en langue française (suite)

- D3** Un neuroleptique à effet anticholinergique modéré à marqué (chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, fluphenzine, pipothiazine, promazine, zuclopenthixol) en présence d'un prostaticisme ou d'un antécédent de globe vésical – (risque de globe vésical)
- D4** Un ISRS en présence d'une hyponatrémie ( $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$ ) concomitante ou récente – (risque d'exacerbation ou de récurrence de l'hyponatrémie)
- D5** Une benzodiazépine depuis plus de quatre semaines – (un traitement prolongé par benzodiazépine n'est pas indiqué (critère A1); risques de sédation, de confusion, de troubles de l'équilibre, de chutes et/ou d'accident de la route. Après quatre 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 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 chutes)
- D11** Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en présence d'un antécédent de bradycardie persistante ( $< 60 \text{ bpm}$ ), de bloc de conduction cardiaque, de syncopes récurrentes inexplicables, de médicament bradycardisant (bêtabloquant, 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 ou pour un syndrome parkinsonien – (pas de preuve d'efficacité)
- D14** Un antihistaminique de première génération dans tous les cas – (d'autres antihistaminiques plus sûrs sont disponibles)

### Section E: Fonction rénale et prescriptions

Les six prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez une personne âgée présentant une altération aiguë ou chronique de sa fonction rénale et notamment lorsqu'est atteint un certain seuil de débit de filtration glomérulaire (DFG) tel qu'estimé par la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft-Gault et exprimée en ml/min). Se référer aux notices des médicaments et aux recommandations locales.

- E1** La digoxine au long cours à une dose  $> 125 \mu\text{g/jour}$  lorsque le DFG est  $< 30 \text{ ml/min}$  – (risque d'intoxication)
- E2** Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) lorsque le DFG est  $< 30 \text{ ml/min}$  – (risque accru de saignement)

- E3** Un inhibiteur direct du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) lorsque le DFG est  $< 15 \text{ ml/min}$  – (risque accru de saignement)
- E4** Un AINS lorsque le DFG est  $< 50 \text{ ml/min}$  – (risque d'aggravation de la fonction rénale)
- E5** La colchicine lorsque le DFG est  $< 10 \text{ ml/min}$  – (risque d'intoxication)
- E6** La metformine lorsque le DFG est  $< 30 \text{ ml/min}$  – (risque d'acidose lactique)

### Section F: Système digestif

- F1** La prochlorpérazine ou le métoproclamide en présence de symptômes extrapyramidaux – (risque d'aggravation)
- F2** Un IPP à dose maximale pendant plus de huit semaines pour œsophagite peptique ou ulcère gastroduodénal non compliqués – (indication d'une réduction de la dose de l'IPP, voire de son arrêt avant huit semaines)
- F3** Un médicament à effet constipant (anticholinergiques, fer par voie orale, opiacés, vérapamil, antiacide à base de sel d'aluminium) en présence d'une constipation chronique lorsque des alternatives existent – (risque de majoration de la constipation)
- F4** Du fer élémentaire à dose  $> 200 \text{ mg/jour}$  par voie orale (fumarate de fer  $> 600 \text{ mg/jour}$ , sulfate de fer  $> 600 \text{ mg/jour}$ , gluconate de fer  $> 1800 \text{ mg/jour}$ ) – (absorption du fer inchangée au-delà de cette dose, et risque de troubles digestifs)

### Section G: Système respiratoire

- G1** La théophylline en monothérapie d'une BPCO – (alternatives plus sûres et plus efficaces; risque d'effets secondaires liés à l'indice thérapeutique étroit)
- G2** Des corticostéroïdes par voie systémique plutôt qu'inhalés pour le traitement de fond d'une BPCO modérée à sévère – (exposition inutile à des effets secondaires alors que le traitement inhalé est efficace)
- G3** Un bronchodilatateur anticholinergique (ipratropium, tiotropium) en présence d'un glaucome à angle aigu – (risque d'exacerbation du glaucome), ou d'un obstacle à la vidange de la vessie – (risque de rétention urinaire)
- G4** Un bêtabloquant non cardio-sélectif (sotalol, carvedilol, pindolol, propranolol...), par voie orale ou voie locale (glaucome), en présence d'un antécédent d'asthme nécessitant un traitement bronchodilatateur – (risque de bronchospasme)
- G5** Une benzodiazépine en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique ( $\text{pO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  ou  $\text{SaO}_2 < 89\%$  ou  $< 8 \text{ kPa}$  ou/et  $\text{pCO}_2 > 6,5 \text{ kPa}$  ou  $> 50 \text{ mmHg}$ ) – (risque d'aggravation de l'insuffisance respiratoire)

### Section H: Système musculosquelettique

- H1** Un AINS en présence d'un antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou de saignement digestif, sans traitement gastroprotecteur par IPP ou anti- $\text{H}_2$  – (risque de récurrence de l'ulcère peptique)
- H2** Un AINS en présence d'une hypertension artérielle sévère – (risque de majoration de l'hypertension) ou d'une insuffisance cardiaque sévère – (risque de décompensation cardiaque)
- H3** Un AINS au long cours ( $> 3 \text{ mois}$ ) en première ligne pour une douleur arthrosique – (un analgésique comme le paracétamol est préférable et habituellement efficace pour contrôler les douleurs arthrosiques modérées)
- H4** Une corticothérapie au long cours ( $> 3 \text{ mois}$ ) pour une polyarthrite rhumatoïde en monothérapie – (risque d'effets secondaires de la corticothérapie)

## Annexe 1. STOPP/START.v2, adaptation en langue française (suite)

**H5** Une corticothérapie pour douleur d'arthrose, par voie orale ou locale (injections intra-articulaires admises) – (risque d'effets secondaires systémiques de la corticothérapie)

**H6** Un AINS ou la colchicine au long cours (> 3 mois) pour le traitement de fond d'une goutte, en l'absence d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol ou febuxostat) sauf si ce dernier est contre-indiqué – (un inhibiteur de la xanthine-oxydase est le premier choix pour la prévention des crises de goutte)

**H7** Un AINS ou un inhibiteur sélectif de la COX-2, en présence d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée (angine de poitrine, HTA sévère) – (risque accru d'infarctus du myocarde ou de thrombose cérébrale)

**H8** Un AINS en présence d'une corticothérapie sans traitement préventif par IPP – (risque accru d'ulcère gastroduodénal)

**H9** Un bisphosphonate par voie orale en présence d'une atteinte actuelle ou récente du tractus digestif supérieur (dysphagie, œsophagite, gastrite, duodénite, ulcère peptique ou saignement digestif haut) – (risque de récurrence ou de majoration de l'atteinte digestive haute)

### Section I: Système urinaire

**I1** Un médicament à effets anticholinergiques en présence d'une démence, d'un déclin cognitif chronique – (risque d'une majoration de la confusion, d'agitation), d'un glaucome à angle fermé – (risque d'exacerbation du glaucome) ou d'un prostatisme persistant – (risque de globe vésical)

**I2** Un alpha-1-bloquant (tamsulosine, térazocine) en présence d'une hypotension orthostatique symptomatique ou de syncope postmictionnelle – (risque de syncopes récurrentes)

### Section J: Système endocrinien

**J1** Une sulphonylurée à longue durée d'action (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide à libération prolongée) pour un diabète de type 2 – (risque d'hypoglycémies prolongées)

**J2** Une thiazolidinédione (rosiglitazone, pioglitazone) en présence d'une décompensation cardiaque – (risque de majoration de la décompensation cardiaque)

**J3** Un bêtabloquant en présence d'un diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques – (risque de masquer les symptômes d'hypoglycémie. Envisager une diminution du traitement hypoglycémiant pour ramener l'HbA1c entre 7,5 et 8,5% (59 et 69 mmol/l) chez les patients âgés fragiles)

**J4** Des œstrogènes en présence d'un antécédent de cancer du sein ou d'épisode thromboembolique veineux – (risque accru de récurrence)

**J5** Des œstrogènes par voie orale ou transdermique sans progestatif associé chez une patiente non hystérectomisée – (risque de cancer endométrial)

**J6** Des androgènes en l'absence d'un hypogonadisme confirmé – (risque de toxicité aux androgènes; absence de bénéfice prouvé en dehors de l'hypogonadisme)

### Section K: Médicaments majorant le risque de chutes

**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)

**K3** Un vasodilatateur (alpha-1-bloquant, inhibiteur calcique, dérivé nitré de longue durée d'action, IEC, ARA II) en présence d'une hypotension orthostatique persistante (diminution récurrente de la pression artérielle systolique  $\geq 20$  mmHg ou diastolique  $\geq 10$  mmHg lors de la verticalisation) – (risque de syncopes, de chutes)

**K4** Un hypnotique Z (zopiclone, zolpidem, zaleplon) – (risque de sédation, d'ataxie)

### Section L: Antalgiques

**L1** Un opiacé fort en première ligne d'une douleur légère (par voie orale ou transdermique; morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, diamorphine, méthadone, tramadol, pethidine, pentazocine) – (non-respect de l'échelle OMS de la douleur)

**L2** Un opiacé en traitement de fond (c'est-à-dire non à la demande) sans la prescription concomitante d'un traitement laxatif – (risque de constipation sévère)

**L3** Un opiacé de longue durée d'action en cas de pics douloureux, en l'absence d'un opiacé à action immédiate – (risque de persistance des pics douloureux)

### Section N: Charge anticholinergique

**N1** Une utilisation concomitante de plusieurs ( $\geq 2$ ) médicaments à effets anticholinergiques (antispasmodique vésical ou intestinal, antidépresseurs tricycliques, antihistaminique de première génération...) – (risque de toxicité anticholinergique)

Liste non exhaustive de médicaments à activité anticholinergique élevée:

- amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine;
- hydroxyzine, meclizine, prométhazine;
- clozapine, levomepromazine;
- bipéridène, procyclidine, trihexyphénydyle;
- fésotérodine, flavoxate, oxybutynine, propriverine;
- solifénazine, toltérodine;
- ipratropium;
- butylhyoscine, tizanidine, scopolamine.

Principaux effets anticholinergiques centraux: sédation, altération cognitive, delirium (confusion aiguë), désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, agressivité.

Principaux effets anticholinergiques périphériques: trouble de l'accommodation visuelle, mydriase, sécheresse buccale, sécheresse oculaire, tachycardie, nausées, constipation, dysurie, rétention vésicale.

### Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2 (START.v2)

Les traitements médicamenteux proposés ci-après doivent être envisagés lorsqu'ils sont omis sans justification clinique valide chez une personne âgée de 65 ans 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 A: Système cardiovasculaire

**A1** En présence d'une fibrillation atriale (paroxystique, persistante ou permanente), un anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur de la thrombine ou inhibiteur du facteur Xa). En cas de fibrillation atriale induite par une cardiopathie valvulaire mitrale ou par un syndrome coronarien aigu ou récent, seule l'antivitamine K est recommandée – (risque cardio-embolique élevé)

**A2** En présence d'une fibrillation atriale et d'une contre-indication majeure à l'anticoagulation, de l'aspirine (75 mg à 160 mg/jour) – (risque cardio-embolique élevé)

**A3** En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébrovasculaire ou périphérique, un antiagrégant plaquettaire

## Annexe 1. STOPP/START.v2, adaptation en langue française (suite)

(aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) – (réduction des événements ischémiques)

**A4** En présence d'une hypertension artérielle persistante (systolique > 160 mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg), un antihypertenseur. Pour les patients diabétiques, les seuils de 140 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique sont préférés – (réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire)

**A5** En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébrovasculaire ou périphérique chez un patient de moins de 85 ans, une statine – (réduction des événements ischémiques)

**A6** En présence d'une insuffisance cardiaque systolique ou/et d'une maladie coronarienne, un IEC – (réduction de la morbi-mortalité cardiaque)

**A7** En présence d'une cardiopathie ischémique, un bêtabloquant – (réduction de la morbi-mortalité cardiaque)

**A8** En présence d'une insuffisance cardiaque systolique stable, un traitement bêtabloquant validé (bisoprolol, nebivolol, métoprolol, carvedilol) – (réduction de la morbi-mortalité cardiaque)

### Section B: Système respiratoire

**B1** En présence d'un asthme ou d'une BPCO de stade léger à modéré, l'inhalation régulière d'un agoniste bêta2-adrénergique ou d'un antimuscarinique bronchodilatateur (ipratropium, tiotropium) – (contrôle des symptômes)

**B2** En présence d'un asthme ou d'une BPCO de stade modéré à sévère, lorsque le volume expiratoire forcé durant la première seconde (VEF1) est < 50% ou lorsque des exacerbations nécessitent une corticothérapie orale, la prise régulière d'un corticostéroïde inhalé – (contrôle des symptômes, diminution des exacerbations)

**B3** En présence d'une hypoxie chronique documentée ( $pO_2 < 60$  mmHg ou  $< 8$  kPa, ou  $SpO_2 < 89\%$  à l'air ambiant), une oxygénothérapie de longue durée – (augmentation de l'espérance de vie)

### 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)

**C3** En présence d'une maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré (donépézil, rivastigmine, galantamine) ou une maladie à corps de Lewy (rivastigmine), un inhibiteur de l'acétylcholinestérase – (amélioration limitée des fonctions cognitives)

**C4** En présence d'un glaucome primaire à angle ouvert, un traitement topique par analogue des prostaglandines, de la prostamide ou un bêtabloquant – (diminution de la pression intra-oculaire)

**C5** En présence d'une anxiété sévère persistante, un 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)

### Section D: Système digestif

**D1** En présence d'un reflux gastro-œsophagien sévère ou d'une sténose peptique nécessitant une dilatation, un IPP – (contrôle des symptômes)

**D2** En présence d'une maladie diverticulaire associée à une histoire de constipation chronique, une supplémentation en fibres (son, ispaghula, méthylcellulose, sterculiacée) – (contrôle des symptômes)

### Section E: Système musculosquelettique

**E1** En présence d'une polyarthrite rhumatoïde active et invalidante, un traitement de fond par un inducteur de rémission (méthotrexate, hydroxychloroquine, minocycline, leflunomide, tocilizumab, etanercept, adalimumab, anakinra, abatecept, infliximab, rituximab, certolizumab, golimumab) – (ralentissement de l'évolution de la maladie)

**E2** En cas de corticothérapie systémique au long cours (> 3 mois), une supplémentation en Vitamine D et calcium et un traitement par bisphosphonates – (prévention de l'ostéoporose cortico-induite)

**E3** En présence d'une ostéoporose confirmée (densitométrie osseuse: T-score < -2,5 DS) ou d'un antécédent de fracture de fragilité (spontanée ou par traumatisme à basse énergie), une supplémentation en Vitamine D (cholécalférol 800-1000 UI/jour) et calcium (1-1,2 g /jour) – (prévention de fractures osseuses)

**E4** En présence d'une ostéoporose confirmée (densitométrie osseuse: T-score < -2,5 DS) ou d'un antécédent de fracture de fragilité (spontanée ou par traumatisme à basse énergie), un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ou anabolique osseux – (prévention des fractures osseuses)

**E5** En présence d'un confinement au domicile, de chutes ou d'une ostéopénie (densitométrie osseuse:  $-2,5 < T\text{-score} < -1$  DS), une supplémentation en vitamine D (cholécalférol 800-1000 UI/jour) – (prévention de l'ostéoporose)

**E6** En présence de goutte clinique (crises, arthropathie, tophus) ou radiographique, un traitement de fond par un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol, febuxostat) – (prévention des crises de goutte)

**E7** En cas de traitement par méthotrexate, une supplémentation en acide folique – (prévention des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques)

### Section F: Système endocrinien

**F1** En présence d'un diabète compliqué d'une néphropathie (protéinurie à la bandelette urinaire ou micro-albuminurie > 30 mg/24 heures), avec ou sans insuffisance rénale biologique, un IEC. En cas d'intolérance aux IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II – (protection glomérulaire)

### Section G: Système urogénital

**G1** En présence d'un prostatisme symptomatique lorsqu'une résection de la prostate n'est pas justifiée, un alpha1-bloquant – (diminution des symptômes)

**G2** En présence d'un prostatisme symptomatique lorsqu'une résection de la prostate n'est pas justifiée, un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase – (diminution du risque de rétention urinaire aiguë et de résection prostatique)

**G3** En présence d'une vaginite atrophique symptomatique, des œstrogènes locaux (crème, ovule, anneau, pessaire) – (diminution des symptômes)

## Annexe 1. STOPP/START.v2, adaptation en langue française (suite)

### Section H: Antalgiques

**H1** En présence de douleurs modérées à sévères, des agonistes opioïdes forts doivent être proposés lorsque le paracétamol, les AINS, les opiacés faibles sont inadaptés à la sévérité des douleurs ou ont été inefficaces – (contrôle de la douleur permettant d'éviter anxiété, dépression, troubles du comportement, du sommeil et de la mobilité)

**H2** Chez une personne recevant des opiacés de façon régulière, un traitement laxatif – (prévention de la constipation induite par les opiacés)

### Section I: Vaccinations

**I1** Une vaccination annuelle contre la grippe, au début de l'automne – (prévention d'hospitalisations et de la mortalité liées au virus Influenza)

**I2** Une vaccination contre le pneumocoque par le vaccin conjugué 13-valent ou/et le vaccin polysaccharidique 23-valent, sans moment de préférence durant l'année – (prévention des infections invasives à pneumocoques)

## Annexe 6 : guide PAPA

## SOMMAIRE

### I - CARDIOLOGIE

1 - Fibrillation atriale.....	11
2 - Insuffisance coronaire.....	16
3 - Insuffisance cardiaque.....	20
4 - Maladie thrombo-embolique veineuse (Thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire).....	24
5 - Hypertension artérielle (HTA).....	28
6 - Hypotension orthostatique.....	31

### II - DIABÈTE ET MÉTABOLISME

7 - Diabète de type 2.....	33
8 - Dyslipidémies.....	37
9 - Dénutrition.....	39
10 - Déshydratation.....	44
11 - Carence martiale.....	47

### III - NEUROLOGIE

12 - Accident vasculaire cérébral ischémique.....	51
13 - Maladie de Parkinson.....	55
14 - Maladie d'Alzheimer.....	59
15 - Démences autres que la maladie d'Alzheimer.....	62
16 - Épilepsie.....	65
17 - Insomnie primaire.....	68

### IV - PSYCHO-GÉRIATRIE

18 - État dépressif caractérisé.....	71
19 - État anxieux.....	74
20 - États d'agitation :	
20- A devant un syndrome confusionnel.....	76
20- B devant un syndrome démentiel.....	78

### V - RHUMATOLOGIE

21 - Ostéoporose fracturaire.....	81
22 - Arthrose.....	87
23 - Chondrocalcinose.....	90
24 - Goutte.....	93

### VI - INFECTIOLOGIE

25 - Broncho-pneumopathies infectieuses.....	99
26 - Grippe.....	101
27 - Infections urinaires symptomatiques.....	103
28 - Érysipèle.....	105
29 - Candidoses buccales.....	106
30 - Zona.....	107
31 - Vaccins :	
31 - A dTPolio.....	108
31 - B Anti-grippal.....	108
31 - C Anti-pneumococcique.....	109

### VII - GASTRO-ENTÉROLOGIE

32 - Reflux gastro-œsophagien.....	111
33 - Diarrhée aiguë.....	113
34 - Constipation fonctionnelle.....	115

### VIII - URO-NÉPHROLOGIE

35 - Hypertrophie bénigne de la prostate.....	117
36 - Incontinence urinaire de type urgenturie.....	120
37 - Insuffisance rénale chronique (IRC).....	122

### IX - PNEUMOLOGIE

38 - BPCO.....	126
----------------	-----

### X - CANCÉROLOGIE

39 - Cancer du sein.....	132
40 - Cancer de la prostate.....	135

### XI - VARIA

41 - Plaies de pression (escarres).....	140
42 - Douleur.....	141

Annexe 7 : échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale : ARS)

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline Atropine Benztropine mésylate Chlorphéniramine Chlorpromazine Cyproheptadine Dicyclomine Diphenhydramine Fluphénazine Hydroxizine Hyocynamine Imipramine Méclizine Oxybutinine Perphénazine Prométhazine Thioridazine Thiothixène Tizanidine Trifluopérazine	Amantadine Baclofène Cétirizine Cimétidine Clozapine Cyclobenzaprine Désipramine Lopéramide Loratadine Nortriptylline Olanzapine Prochlorpérazine Pseudoéphédrine Triprolodine Toltérodine	Carbidopa-lévodopa Entacapone Halopéridol Méthocarbamol Métoclopramide Mirtazapine Paroxétine Pramipexole Quétiapine Ranitidine Risperidone Sélégiline Trazodone Ziprazidone

*Annexe 8 : échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden : ACB)*

<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimétidine	Molindone	Clémastine
Clorazépate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifénacine
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazépam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphényldramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutinine
Moprhine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone		Prociclydine
Prednisolone		Promazine
Quinidine		Prométhazine
Ranitidine		Propenthéline
Risperidone		Pyrilamine
Théophylline		Quétiapine
Trazodone		Scopolamine
Triamtérène		Thioridazine
Warfarine		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihétéphénydyl
		Trimipramine

Annexe 9 : échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale : ADS)

<b>Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré</b>		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitidine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxyde	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérène
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
<b>Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée</b>		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
<b>Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé</b>		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	



### Que sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)?

Les inhibiteurs de la pompe à protons, ou IPP, sont une classe de médicaments utilisés pour traiter des problèmes comme les brûlures d'estomac ou les ulcères d'estomac.

Il existe différents types d'IPP :

- Lansoprazole (Prevacid<sup>®</sup>)
- Oméprazole (Losec<sup>®</sup>)
- Pantoprazole (Tecta<sup>®</sup>, Pantoloc<sup>®</sup>)
- Rabéprazole (Pariet<sup>®</sup>)
- Ésoméprazole (Nexium<sup>®</sup>)
- Dexlansoprazole (Dexilant<sup>®</sup>)
- Oméprazole (Olex<sup>®</sup>)

### Pourquoi réduire la dose ou cesser la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons?

Bien que les IPP soient efficaces pour traiter de nombreux problèmes d'estomac, comme les brûlures d'estomac, ils ne sont souvent nécessaires que pendant une courte période.

Malgré cela, de nombreuses personnes prennent des IPP plus longtemps qu'ils pourraient en avoir besoin. Les études montrent que, chez certaines personnes, les doses peuvent être diminuées en toute sécurité ou que le médicament peut être utilisé au besoin seulement, pour soulager des symptômes.

Les IPP sont en général un groupe de médicaments sécuritaires; cependant, ils peuvent provoquer des maux de tête, des nausées, de la diarrhée et une éruption cutanée. Ils peuvent également augmenter le risque de :

- Faibles taux sanguins de vitamine B12 et de magnésium
- Fractures osseuses
- Pneumonie
- Infections intestinales, telles qu'à C. difficile

### Cesser de prendre un inhibiteur de la pompe à protons n'est pas pour tout le monde

Certaines personnes doivent continuer à prendre un IPP pendant une longue période de temps. Cependant, d'autres peuvent en avoir besoin pendant une courte période de temps seulement.

Lorsque la raison de continuer à prendre un IPP n'est pas claire, le risque d'avoir des effets secondaires peut dépasser les bienfaits possibles.

Les personnes qui devraient continuer à prendre un IPP incluent celles qui présentent les caractéristiques suivantes :

- Syndrome de Barrett
- Utilisation à long terme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. Advil<sup>®</sup>)
- Inflammation grave de l'œsophage
- Antécédents documentés de saignements dus à un ulcère de l'estomac

### Comment réduire en toute sécurité la dose d'un inhibiteur de la pompe à protons

Les personnes âgées de plus de 18 ans qui prennent un IPP depuis plus de 4 à 8 semaines devraient demander à un médecin, à une infirmière praticienne ou à un pharmacien s'il serait préférable d'arrêter de prendre l'IPP.

Les médecins, les infirmières praticiennes ou les pharmaciens peuvent vous aider à décider de la meilleure approche pour utiliser une quantité moindre d'IPP. Leurs conseils peuvent vous aider à réduire la dose, à décider s'il faut arrêter complètement de prendre le médicament ou à modifier votre style de vie pour prévenir la réapparition des symptômes de brûlures d'estomac.

Réduire la dose peut vouloir dire prendre l'IPP une fois par jour au lieu de deux fois par jour, diminuant ainsi le nombre de mg (p. ex. passer de 30 mg à 15 mg, ou de 40 mg à 20 mg, ou de 20 mg à 10 mg, selon le médicament), ou le prendre à tous les deux jours pendant un certain temps avant d'arrêter.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician 2017;63:354-64 (ang), e253-65 (fr).



deprescribing.org





## Qu'est-ce qu'un antipsychotique?

Les antipsychotiques sont une classe de médicaments utilisés dans le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) comme les hallucinations, l'agressivité et l'agitation. On les utilise aussi pour traiter des troubles psychiatriques comme la maladie bipolaire et la schizophrénie. Plus récemment, on a commencé à les utiliser pour traiter l'insomnie.

Il existe plusieurs différents types d'antipsychotiques :

- Chlorpromazine
- Halopéridol (Haldol<sup>®</sup>)
- Loxapine (Xylac<sup>®</sup>, Loxapac<sup>®</sup>)
- Aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>)
- Clozapine (Clozaril<sup>®</sup>)
- Olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>)
- Palipéridone (Invega<sup>®</sup>)
- Quétiapine (Seroquel<sup>®</sup>)
- Rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>)

## Pourquoi réduire la dose, cesser ou remplacer un antipsychotique?

Les antipsychotiques peuvent causer de la sécheresse buccale, des étourdissements, une perte d'équilibre, des spasmes, des tremblements, des mouvements saccadés, des chutes et de la fatigue. Ils peuvent augmenter les risques d'infection de la vessie, de gain de poids, de diabète, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de décès. Le risque d'effets indésirables augmente lorsque le médicament est pris à long terme ou qu'il est administré à une personne plus âgée.

Il faut peser le pour et le contre, soit les avantages de continuer le traitement antipsychotique et les risques d'effets indésirables.

Il a été démontré que la réduction ou l'arrêt des antipsychotiques est possible et sécuritaire si les SCPD ont été traités pendant plus de trois mois et qu'ils sont bien maîtrisés, ou s'il n'y a eu aucune réponse au traitement. L'innocuité et l'utilité des antipsychotiques pour traiter l'insomnie n'ont pas été confirmées.

Afin de contrer ou de prévenir les effets indésirables des antipsychotiques, il serait raisonnable de penser à réduire la dose d'un antipsychotique, ou à en cesser la prise, si les SCPD sont bien maîtrisés, ou si le médicament est pris pour traiter l'insomnie.

## Cesser de prendre un antipsychotique n'est pas toujours approprié

Certains patients doivent continuer de prendre leur antipsychotique pour des raisons précises. Il ne faut jamais réduire ni cesser un tel médicament sans l'avis de votre médecin.

Les personnes aux prises avec l'une ou l'autre des affections suivantes peuvent avoir besoin de continuer leur antipsychotique :

- Schizophrénie
- Trouble schizoaffectif
- Trouble bipolaire
- Délire aigu
- Syndrome de la Tourette
- Tics
- Autisme
- Psychose de moins de trois mois liée à la démence
- Déficience intellectuelle
- Retard de développement
- Trouble obsessionnel compulsif
- Alcoolisme
- Abus de cocaïne
- Psychose parkinsonienne
- Traitement d'appoint pour trouble dépressif majeur

## Comment réduire en toute sécurité la dose d'un antipsychotique

Les personnes qui prennent un antipsychotique depuis au moins trois mois pour traiter un SCPD ou celles qui utilisent un antipsychotique pour traiter l'insomnie devraient s'adresser à leur prestataire de soins de santé pour savoir si l'arrêt de l'antipsychotique est un choix indiqué pour eux.

Les médecins, les infirmières praticiennes et les pharmaciens peuvent vous aider à décider de la meilleure approche pour réduire l'utilisation d'un antipsychotique. Ils peuvent vous conseiller sur la façon de réduire la dose, le remplacement par un autre médicament ou comment arrêter de le prendre complètement. Ils peuvent aussi vous aider à adopter des habitudes de vie susceptibles de soulager les SCPD ou l'insomnie.

En ce qui a trait aux SCPD, il est recommandé de réduire peu à peu la dose d'antipsychotique sur plusieurs semaines pour que le prestataire de soins de santé puisse surveiller attentivement la réapparition des symptômes s'il y a lieu. Lorsqu'ils sont utilisés à faible dose pour traiter l'insomnie, les antipsychotiques peuvent être cessés complètement sans qu'il soit nécessaire de réduire progressivement la dose.

Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. Contact [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Bjere LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Déprescription des antipsychotiques pour les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence et l'insomnie. Guide de pratique clinique fondé sur des données probantes. Can Fam Physician 2018;64:17-27 (ang), e1-e12 (fr)



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE  
Bruyère  
RESEARCH INSTITUTE





## Que sont les benzodiazépines et les hypnotiques de type Z (BZRA)?

Les agonistes des récepteurs des benzodiazépines et les hypnotiques Z (souvent désignés par l'acronyme BZRA) sont une classe de médicaments utilisés pour traiter des problèmes tels que l'anxiété ou la difficulté à dormir.

Il en existe plusieurs types différents :

- Alprazolam (Xanax<sup>MD</sup>)
- Bromazépam (Lectopam<sup>MD</sup>)
- Chlordiazépoxide (Librax<sup>MD</sup>)
- Clonazépam (Rivotril<sup>MD</sup>)
- Clorazépate (Tranxene<sup>MD</sup>)
- Diazépam (Valium<sup>MD</sup>)
- Flurazépam (Dalmane<sup>MD</sup>)
- Lorazépam (Ativan<sup>MD</sup>)
- Nitrazépam (Mogadon<sup>MD</sup>)
- Oxazépam (Serax<sup>MD</sup>)
- Témazépam (Restoril<sup>MD</sup>)
- Triazolam (Halcion<sup>MD</sup>)
- Zopiclone (Imovane<sup>MD</sup>, Rhovane<sup>MD</sup>)
- Zolpidem (Sublinox<sup>MC</sup>)

## Pourquoi réduire la dose ou cesser la prise de BZRA?

La prise de BZRA comme somnifère n'est généralement efficace que pendant une courte période (environ quatre semaines) d'utilisation quotidienne. Après quelques semaines, le cerveau s'accoutume à l'action du médicament, qui devient alors moins efficace qu'au début, mais peut toujours entraîner des effets indésirables.

Les BZRA peuvent causer une dépendance et être à l'origine de troubles de la mémoire et de fatigue le jour. Ils sont également associés à la démente et aux chutes (dont il résulte parfois des fractures). En vieillissant, le risque que ces effets se manifestent pourrait augmenter. D'ailleurs, de nombreux pays déconseillent le recours aux BZRA pour traiter les troubles du sommeil chez les personnes âgées.

Comme les BZRA perdent de leur efficacité après quelques semaines et peuvent avoir des effets indésirables, il est judicieux pour de nombreuses personnes, en particulier les aînés, d'essayer d'arrêter d'en prendre et de réapprendre à s'endormir naturellement.

## Cesser de prendre des BZRA n'est pas pour tout le monde

Certains patients pourraient devoir continuer à prendre un BZRA pour une raison précise. Toutefois, la plupart n'en ont besoin que pendant une courte période de temps.

Les personnes pour lesquelles la prise de BZRA peut continuer d'être nécessaire incluent celles qui présentent les états suivants :

- Anxiété non maîtrisée, dépression, trouble physique ou mental susceptible de causer ou d'aggraver l'insomnie
- Anxiété traitée efficacement et spécifiquement par un BZRA
- Sevrage alcoolique

## Comment réduire en toute sécurité la dose d'un BZRA

Les personnes âgées de 18 à 64 ans qui prennent un BZRA contre l'insomnie depuis plus de quatre semaines et les personnes de 65 ans et plus qui prennent un BZRA contre l'insomnie, peu importe depuis combien de temps, devraient parler à leur professionnels de la santé pour déterminer si cesser de le prendre est le bon choix pour elles.

Les médecins, les infirmières praticiennes et les pharmaciens peuvent contribuer à définir la meilleure approche pour réduire l'utilisation de BZRA. Ils peuvent offrir des conseils sur la réduction de la dose et le recours aux jours sans médicament, et préciser si une cessation complète est indiquée. Ils peuvent aussi suggérer des changements aux habitudes de vie pour aider à soulager l'insomnie.

Une réduction graduelle de la dose de BZRA atténue la gravité des symptômes de sevrage. Les personnes qui diminuent lentement leur dose cessent la prise de BZRA avec davantage de succès que celles qui arrêtent subitement la prise. Certaines personnes parviennent à réduire leur dose en quelques semaines; d'autres ont besoin de plusieurs mois.

Par le passé, le remplacement d'un BZRA à action rapide par une forme à action prolongée était recommandé, mais il n'a pas été prouvé que cette méthode est plus efficace que la réduction graduelle de la dose du médicament à action rapide.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician 2017;63:354-64 (ang), e253-65 (fr).



# BIBLIOGRAPHIE

1. Laroche, M.-L., Roux, B. & Grau, M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actual. Pharm.* **56**, 28–32 (2017).
2. Francois Puisieux. *Le livre de l'interne - Gériatrie*. (Lavoisier, 2012).
3. Tableau de l'économie française. (2019).
4. Tabue-Teguo, M. *et al.* Frailty in elderly: a brief review. *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* **15**, 127–137 (2017).
5. C. de Jaeger. Physiologie du vieillissement. *EMC - Kinésithérapie-Médecine Phys.-Réadapt.* **14**, 11 (2018).
6. Lafuente-Lafuente, C., Baudry, É., Paillaud, E. & Piette, F. Pharmacologie clinique et vieillissement. *Presse Médicale* **42**, 171–180 (2013).
7. Rolland, Y. *et al.* Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* **9**, 387–390 (2011).
8. Dramé, M. *et al.* La fragilité du sujet âgé : actualité - perspectives. *Gérontologie Société* **27 / n° 109**, 31 (2004).
9. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées. (2015).
10. Nessighaoui, H., Géniaux, H., Dantoine, T. & Laroche, M.-L. Médicaments et fragilité chez les personnes âgées. Vers une nouvelle entité : la fragilité pharmacologique ? *Thérapies* **71**, 275–279 (2016).
11. Herr, M. Fragilité des personnes âgées et consommation de médicaments : polymédication et prescriptions inappropriées. 6.
12. Bruno Vellas. *Livre blanc sur la fragilité 'repérage et maintien de l'autonomie des personnes âgées fragiles'*. (2015).
13. Carcaillon-Bentata, L. & Beltzer, N. Vieillesse et fragilité : approches de santé publique / Aging and frailty: Public health approaches. 53.
14. Seguin, P. & Arnouat, M. La « fragilité » : qu'est-ce c'est ? *Prat. En Anesth. Réanimation* **23**, 1–2 (2019).
15. Li, X. *et al.* The frailty index is a predictor of cause-specific mortality independent of familial effects from midlife onwards: a large cohort study. *BMC Med.* **17**, 94 (2019).
16. Lhéritier Jean-Louis. Les personnes âgées dépendantes vivant à domicile en 2015.

*Etudes Résultats* **1029**, 6 (2017).

17. *Quand nos parents vieillissent: Prendre soin d'un parent âgé.* (Autrement, 2007).
18. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Le modèle 'AGGIR' - Guide d'utilisation. (2008).
19. Somme, D. & Lahjibi-Paulet, H. Autonomie et dépendance chez le sujet âgé. *Rev. Prat.* **57**, 6 (2007).
20. Calvet, L. Dépenses de santé, hospitalisations et pathologies des personnes âgées de 75 ans ou plus. 16.
21. Sergi, G., De Rui, M., Sarti, S. & Manzato, E. Polypharmacy in the Elderly: Can Comprehensive Geriatric Assessment Reduce Inappropriate Medication Use? *Drugs Aging* **28**, 509–519 (2011).
22. Vogt-Ferrier, N. Older patients, multiple comorbidities, polymedication... should we treat everything? *Eur. Geriatr. Med.* **2**, 48–51 (2011).
23. Kogel, D. La prise en charge médicale de la personne âgée. *Rev. Francoph. Orthopt.* **8**, 204–208 (2015).
24. Monégat, M. & Sermet, C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 8 (2014).
25. Ankri, J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société* **25 / n° 103**, 93 (2002).
26. Gnjidic, D. *et al.* Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* **65**, 989–995 (2012).
27. Maher, R. L., Hanlon, J. & Hajjar, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* **13**, 57–65 (2014).
28. van der Hooft, C. S. *et al.* Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria - a population-based cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **60**, 137–144 (2005).
29. Clerc, P. & Le Breton, J. Polyprescription médicamenteuse et polypathologies chroniques : ce qu'en disent les médecins généralistes. *Sci. Soc. Santé* **31**, 71–101 (2013).
30. Richard W. Besdine & Warrend Alpert. Changements corporels du vieillissement. in *Medical School of Brown University* (Merck and Co).
31. Buxeraud, J. & Laroche, M.-L. Spécificités du sujet vieillissant. *Actual. Pharm.* **57**, 20–22 (2018).
32. Delacourte, A. Le vieillissement cérébral. 6.

33. Escourrolle, F., Hauw, J. J. & Duyckaerts, C. Neuropathologie du vieillissement cérébral. *Gérontologie Société* **24** / n° 97, 19 (2001).
34. Hutchison, L. C. & O'Brien, C. E. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *J. Pharm. Pract.* **20**, 4–12 (2007).
35. Levêque, D. *et al.* Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev. Médecine Interne* **31**, 170–179 (2010).
36. Péhourcq, F. & Molimard, M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev. Mal. Respir.* **21**, 25–32 (2004).
37. Turnheim, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* **38**, 843–853 (2003).
38. Himmerlein, A., Derendorf, H. & Lowenthal, D. T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly: Clinical Implications. *Clin. Pharmacokinet.* **35**, 49–64 (1998).
39. ElDesoky, E. S. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly: *Am. J. Ther.* **14**, 488–498 (2007).
40. Ferchichi, S. & Antoine, V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev. Médecine Interne* **25**, 582–590 (2004).
41. Sera, L. C. & McPherson, M. L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clin. Geriatr. Med.* **28**, 273–286 (2012).
42. Lautrette, A. *et al.* Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. *Néphrologie Thérapeutique* **8**, 57–62 (2012).
43. Bowie, M. W. & Slattum, P. W. Pharmacodynamics in Older Adults: A Review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **5**, 263–303 (2007).
44. Corrie, K. & Hardman, J. G. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesth. Intensive Care Med.* **18**, 331–334 (2017).
45. Mukker, J. K., Singh, R. S. P. & Derendorf, H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Elderly Population. in *Developing Drug Products in an Aging Society* (ed. Stegemann, S.) vol. 26 139–151 (Springer International Publishing, 2016).
46. ANEPC *et al.* *Pharmacie clinique et thérapeutique*. (Elsevier, 2018).
47. Pepersack, T. La prescription inappropriée en gériatrie. *Rev Med Brux* **6** (2013).
48. Gaillard, M. *et al.* Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée : état des lieux dans un service de cardiologie. *Pharm. Hosp. Clin.* **52**, 3–9 (2017).
49. Legrain, P. S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. **16** (2005).

50. Zhan, C. *et al.* Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly: Findings From the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* **286**, 2823 (2001).
51. Andro, M., Estivin, S. & Gentric, A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev. Médecine Interne* **33**, 122–127 (2012).
52. Neuner-Jehle, D. S. La polypharmacie : une nouvelle épidémie. *Rev. MÉDICALE SUISSE* **6** (2016).
53. Vardanyan, R. & Hruby, V. Anticholinergic Drugs. in *Synthesis of Best-Seller Drugs* 227–241 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-411492-0.00014-6.
54. de Germai, S., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J.-L. & Montastruc, F. Poids atropinique et médicaments anticholinergiques : intérêt et application en pratique clinique chez la personne âgée. *Thérapie* (2018) doi:10.1016/j.therap.2018.02.010.
55. Mebarki, S. & Trivalle, C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* **12**, 131–138 (2012).
56. Simonson, W. Anticholinergic properties of medications. *Geriatr. Nur. (Lond.)* **37**, 302–303 (2016).
57. Collamati, A. *et al.* Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin. Exp. Res.* **28**, 25–35 (2016).
58. Robinson, D. & Araklitis, G. Anticholinergic therapy: A case-based approach. *Case Rep. Womens Health* **25**, e00164 (2020).
59. Gorup, E., Rifel, J. & Petek šter, M. Anticholinergic burden and most common anticholinergic-acting medicines in older general practice patients. *Slov. J. Public Health* **57**, 140–147 (2018).
60. Richardson, K. *et al.* Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 1561–1569 (2015).
61. Triantafylidis, L. K., Hawley, C. E., Perry, L. P. & Paik, J. M. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs Aging* **35**, 973–984 (2018).
62. Van Pottelbergh, G. *et al.* Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur. J. Gen. Pract.* **20**, 190–195 (2014).
63. Liotier, J., Souweine, B. & Deteix, P. Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses.

*EMC - Néphrologie* **1**, 137–142 (2004).

64. Hamroun, A. *et al.* Spécificités des néphropathies du sujet âgé. *Néphrologie Thérapeutique* **15**, 533–552 (2019).
65. Laville, S. M. *et al.* Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort: Adequacy of drug prescriptions in CKD patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **84**, 2811–2823 (2018).
66. Laroche, M.-L., Charmes, J.-P. & Merle, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 725–731 (2007).
67. Desnoyer, A. *et al.* Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées en gériatrie : quels outils utiliser pour les détecter ? *Presse Médicale* **45**, 957–970 (2016).
68. Aparasu, R. R. & Mort, J. R. Inappropriate Prescribing for the Elderly: Beers Criteria-Based Review. **34**, 9 (2000).
69. Beuscart, J.-B., Dupont, C., Defebvre, M.-M. & Puisieux, F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **59**, 630–635 (2014).
70. P.-O.Lang, B.Boland, & O.Dalleur. Prescription médicamenteuses inappropriées: les nouveaux critères STOPP/START. *Rev. MÉDICALE SUISSE* **11**, 2115–2123 (2015).
71. Mebarki, S. & Trivalle, C. Évaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* **14**, 81–87 (2014).
72. Csajka, P. C. & Brémond, C. Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques. *Rev. MÉDICALE SUISSE* **7** (2017).
73. Machado-Alba, J. E., Castro-Rodríguez, A., Álzate-Piedrahita, J. A., Hoyos-Pulgarín, J. A. & Medina-Morales, D. A. Anticholinergic Risk and Frequency of Anticholinergic Drug Prescriptions in a Population Older Than 65. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **17**, 275.e1-275.e4 (2016).
74. Chew, M. L. *et al.* Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults: ANTICHOLINERGIC ACTIVITY OF MEDICATION. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1333–1341 (2008).
75. Castelino, R. L., Hilmer, S. N., Bajorek, B. V., Nishtala, P. & Chen, T. F. Drug Burden Index and Potentially Inappropriate Medications in Community-Dwelling Older People: The Impact of Home Medicines Review. *Drugs Aging* **27**, 135–148 (2010).
76. Kouladjian, L., Gnjdjic, D., Chen, T., Hilmer, S. & Mangoni, A. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin. Interv. Aging* **1503** (2014)  
doi:10.2147/CIA.S66660.

77. Breton, G. *et al.* Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2852–2859 (2011).
78. Bourquin, V. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev. Médicale Suisse* **5** (2008).
79. T.-T Pham & P.Saudan. Anticoagulants de type antivitamine K: effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC. *Rev. MÉDICALE SUISSE* **4** (2012).
80. Delavenne, X., Laporte, S. & Mismetti, P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. **6**.
81. Spore, D. L., Mor, V., Larrat, P., Hawes, C. & Hiris, J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am. J. Public Health* **87**, 404–409 (1997).
82. Rossi, Iv. I. *et al.* Polypharmacy and Health Beliefs in Older Outpatients. **7**.
83. Delanaye, P. *et al.* Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale : quel(s) estimateur(s) faut-il choisir ? *Néphrologie Thérapeutique* **12**, 18–31 (2016).
84. Souberbielle, J.-C. *et al.* La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. *Rev. Rhum.* **86**, 448–452 (2019).
85. Dupuy, C. & Gillette-Guyonnet, S. Le rôle de la vitamine D dans la nutrition des sujets âgés. *Gérontologie Société* **33** / n° **134**, 189 (2010).
86. Gibert, P. *et al.* Optimizing medication use in elderly people in primary care: Impact of STOPP criteria on inappropriate prescriptions. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **75**, 16–19 (2018).
87. Campbell, N., Perkins, A., Hui, S., Khan, B. & Boustani, M. Association Between Prescribing of Anticholinergic Medications and Incident Delirium: A Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, S277–S281 (2011).
88. Blain, H. & Dauvilliers, Y. Prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* **10**, 14–20 (2010).
89. Accompagnement des patients chroniques. <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>.
90. Haut Comité de la santé publique. Réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actual. Doss. En Santé Publique* **6** (1998).
91. Bouchon, J.-P. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. *EMC - Traité Médecine AKOS* **8**, 1–5 (2013).
92. Garros, B. CONTRIBUTION DU HCSP AUX RÉFLEXIONS SUR LA LUTTE CONTRE L'IATROGÉNIE. **4**.

93. OMS. Promouvoir l'usage rationnel des médicaments : éléments principaux. 6 (2002).
94. Anthierens, S., Tansens, A., Petrovic, M. & Christiaens, T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. *BMC Fam. Pract.* **11**, 65 (2010).
95. Réseau canadien pour la déprescription. *Reseau canadien pour la déprescription* <https://www.reseaudeprescription.ca>.
96. Reeve, E. *et al.* Assessment of Attitudes Toward Deprescribing in Older Medicare Beneficiaries in the United States. *JAMA Intern. Med.* **178**, 1673 (2018).
97. Deslandes, É., Pasqualini-Cortazar, M. & Beley, O. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée en ville. 5 (2019).
98. Pariel, S., Boissières, A., Delamare, D. & Belmin, J. L'éducation thérapeutique en gériatrie : quelles spécificités ? *Presse Médicale* **42**, 217–223 (2013).
99. Mas, S. Présentation du collège des soignants de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie, SFGG. *Rev. Gériatrie* 24 (2017).
100. HAS. Cadre référentiel ETP PAERPA - polypathologie - polymédication. (2014).
101. Lehmann, H. Un nouveau dispositif d'accompagnement du patient en officine : le « bilan partagé de médication ». *Ann. Pharm. Fr.* **77**, 265–275 (2019).
102. Bilan de médication. *Pharmacie-clinique.fr* <http://pharmacie-clinique.fr/bilan-de-medication/>.
103. Rodondi, P. N. Peut-on réduire la polypharmacie chez les patients multimorbides ? 2.
104. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (1) - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000625158?r=kiBkq44v9S>.
105. Relance du dossier médical personnel (DMP) qui devient le dossier médical partagé.

**CORBAN Manon**

**Titre : Les médicaments potentiellement inappropriés au cœur de la prise en charge du sujet âgé.**

**Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Université de Picardie Jules Verne**

**2021**

**Mots-clés** : médicaments potentiellement inappropriés – iatrogénie – polymédication – Beers – Laroche – STOPP/START – fonction rénale – anticholinergique – coordination pluri professionnelle.

**Résumé** : La population se voit vieillir de plus en plus en raison de l'espérance de vie grandissante. Le vieillissement conduit de manière générale à l'apparition de polypathologie chez les sujets âgés, source de polymédication. Cette dernière n'est pas sans conséquence, en effet elle amène dans certains cas à des prescriptions inappropriées et ainsi à des effets indésirables jugés comme évitables. On parle alors d'iatrogénie contre laquelle les institutions luttent.

La présente étude a été menée chez les patients âgés de 75 ans ou plus au sein d'un Ehpad. Les analyses se sont basées sur les différents référentiels existants, notamment les critères de Beers, la liste de Laroche, les critères STOPP/START, mais également les différentes échelles anticholinergiques. La cohérence des prescriptions selon la fonction rénale des patients fait également partie de l'étude.

**Résultats** : 62 patients ont été inclus dans l'étude, dont la moyenne d'âge est de 87 ans. En comparaison aux recommandations, la moyenne des médicaments journaliers prescrits était supérieure à la norme. Selon les critères de Beers, 31% des médicaments prescrits ne suivaient pas les recommandations, 53% concernant la liste de Laroche et 15% sont concernés par le critère STOPP. Concernant les médicaments nécessitant une adaptation selon la fonction rénale, 4% de ces derniers ne suivent pas les recommandations dans l'étude menée. Enfin, pour la majorité des médicaments prescrits, ils sont considérés comme ayant une activité anticholinergique (84%), engendrant ainsi certains effets sur la cognition (65%), mais ayant un certain potentiel anticholinergique (61%) pouvant dans certains cas être responsables d'effets anticholinergiques centraux (26%).

De manière générale, les classes médicamenteuses concernées sont les psychotropes, les benzodiazépines et apparentés mais aussi les inhibiteurs de la pompe à protons.

**Conclusion** : Les prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé sont source de médicaments potentiellement inappropriés, qui pour la majorité des cas sont évitables. Afin d'optimiser ces dernières, il serait intéressant de faire mettre en place différentes actions en collaboration avec les médecins des institutions afin de réévaluer les prescriptions avant délivrance.

**MEMBRES DU JURY :**

**Présidente :** Madame le Docteur Isabelle SIX, Maître de Conférences des Universités

**Directeur :** Madame le Docteur Lisa MONDET, Pharmacien Hospitalier

**Membre :** Monsieur le Docteur Julien DELHAYE, Pharmacien titulaire