



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

MEDICAMENTS DONT LA BALANCE

BENEFICE-RISQUE

EST DЕFAVORABLE EN GERIATRIE :

A PROPOS DE PRESCRIPTIONS EN EHPAD

DU CENTRE HOSPITALIER

DE SAINT-NICOLAS-DE-PORT

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 mars 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Adeline SAURET**
née le 22 novembre 1985 à TOUL (54)

Membres du Jury

Président : M. BONNEAUX François, Maître de Conférences

Juges : M. WOURMS Pierre, Pharmacien Chef de service - Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port
M. VANNSON Benoît, Médecin coordonnateur en EHPAD - Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port
Mme NAVEL Catherine, Pharmacien d'officine - Commercy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement :

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB.....	Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO	Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique

Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIQU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSET	Sémiologie
--------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	Anglais
--------------------------	---------

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET	Directeur
---------------------------	-----------

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de thèse, Mr François Bonneaux, pour m'avoir encadrée au cours de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance aux membres du jury, Mr Wourms et Mr Vannson, qui ont fait l'honneur d'évaluer mon travail de thèse.

J'adresse mes remerciements à Mme Catherine Navel et à toute son équipe : Anne, Claude, Jérôme, Marie et Sandrine pour m'avoir accueillie tout au long de mes études. Leur expérience et leur enseignement m'ont permis d'apprendre mon métier.

Un grand merci à mes parents et à toute ma famille qui ont toujours été présents lorsque j'en ai eu besoin.

Merci aux amies et à toutes les personnes qui m'ont encouragée et soutenue durant ce parcours.

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : Généralités.....	16
I – Rappels sur la démographie	17
II – Comment définit-on les sujets âgés ?	17
III – Le risque iatrogène chez le sujet âgé.....	17
IV – La polymédication.....	18
V – Physiopathologie du sujet âgé.....	20
1 – Modifications des paramètres pharmacologiques avec l'âge	21
11 – Modifications pharmacocinétiques	21
111 – Absorption – Biodisponibilité	21
112 – Distribution.....	22
113 – Métabolisme	22
114 – Elimination	23
12 – Modifications pharmacodynamiques	24
2 – Autres modifications présentes chez le sujet âgé	25
VI – Essais cliniques et sujets âgés	26
VII – Les différentes modalités de prescription sub-optimale.....	27
1 – L'excès de traitement (« overuse »)	27
2 – La prescription inappropriée (« misuse »).....	29
3 – L'insuffisance de traitement (« underuse »).....	31
VIII – Règles générales de prescription applicables aux personnes âgées.....	32
DEUXIEME PARTIE : Identification des médicaments à rapport bénéfice-risque défavorable parmi les classes thérapeutiques de prescription courante en gériatrie	34
I – Antalgie et rhumatologie.....	35
1 – Antalgiques de niveau I	35
11 – Le paracétamol	35
12 – Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : AINS	35
121 – Aspirine : acide acétylsalicylique	35
122 – Ibuprofène, naproxène	36
123 – Piroxicam.....	36
124 – Diclofénac.....	36
125 – Acide tiaprofénique	36
126 – Nimésulide.....	36
127 – AINS par voie locale	36
128 – Coxibs : célecoxib	36

2 – Antalgiques de niveau II	37
21 – La codéine	38
22 – Le tramadol	38
23 – L’association dextropropoxyphène - paracétamol (DI-ANTALVIC®) ou dextropropoxyphène - paracétamol - caféine (PROPOFAN®)	38
24 – L’association paracétamol - extrait d’opium - caféine (LAMALINE®)	39
3 – Antalgiques de niveau III	39
31 – La morphine	39
32 – Le fentanyl par voie transdermique	39
4 – Les décontracturants musculaires ou myorelaxants	40
5 – Les « antiarthrosiques symptomatiques d’action lente » oraux	40
 II – Système cardiovasculaire	41
1 – Les anti-ischémiques ou vasodilatateurs périphériques	41
11 – Le buflomédil	42
12 – Le piribédil	42
13 – Le naftidrofuryl	43
14 – La pentoxifylline	43
15 – La trimétazidine	43
16 – Les dérivés de l’ergot de seigle	45
17 – Le <i>Ginkgo biloba</i>	45
2 – Les veinotoniques	47
21 – Association de citroflavonoïdes (diosmine - hespéridine) : DAFLON® et association d’extrait de <i>Ruscus aculeatus</i> , d’hespéridine méthylchalcone et d’acide ascorbique : CYCLO 3 FORT®	47
22 – Association <i>ginkgo biloba</i> – troxérutine – heptaminol	48
23 – Oligomères procyanidoliques	48
24 – Anthocyanosides	48
25 – Rutosides	48
3 – Les correcteurs d’hypotension	49
4 – Les antiagrégants plaquettaires	50
41 – Le dipyridamole	50
42 – L’acétylsalicylate de lysine	50
421 – En prévention primaire	50
422 – En prévention secondaire	50
43 – La ticlopidine	51
5 – Les anticoagulants	51
6 – Les hypolipémiants : Statines	52
 III – Système nerveux	54
1 – Les psychotropes	54
11 – Les anxiolytiques et hypnotiques	54
12 – Les antidépresseurs	56
13 – Les neuroleptiques	57
2 – Médicaments utilisés dans le traitement de la démence	58
21 – Les anticholinestérasiques	58
22 – La mémantine	59
3 – Les antiparkinsoniens	60
4 – Les antiépileptiques	60
5 – Les antivertigineux	60
6 – Les psychostimulants	61
7 – Les antimigraineux	61

IV – Système gastro-intestinal	62
1 – Médicaments de la pathologie gastrique et intestinale.....	62
11 – Les antihistaminiques H2	62
12 – Les pansements gastro-intestinaux et topiques antiacides.....	62
2 – Les antiémétiques et modificateurs de la motricité.....	63
3 – Les antispasmodiques musculotropes	63
4 – Les laxatifs	64
41 – les laxatifs de lest	64
42 – Les laxatifs lubrifiants.....	64
43 – Les laxatifs de contact ou stimulants.....	64
44 – Les laxatifs osmotiques.....	64
5 – Les antidiarrhéiques.	65
V – Système uro-génital	65
1 – Médicaments utilisés dans les troubles de la fonction vésicale.....	65
2 – Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.....	66
3 – Médicaments utilisés dans l'impuissance masculine.	66
VI – Système respiratoire	66
1 – Médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. ...	66
2 – Les antitussifs, mucolytiques et expectorants.	67
3 – Les décongestionnents.....	67
4 – Les anti-histaminiques (anti-H1).....	67
VII – Système hormonal	68
1 – Traitement de l'hypothyroïdie.....	68
2 – Traitement du diabète.....	68
3 – La prise en charge de l'ostéoporose.	69
31 – Les bisphosphonates.....	69
32 – Le ranélate de strontium.....	69
33 – Calcium et vitamine D.....	69
34 – La calcitonine.	69
4 – Les glucocorticoïdes.....	70
VIII – Infections	70
1 – Les antibiotiques.	70
2 – Les antifongiques.	71
TROISIEME PARTIE : Discussion sur le rapport bénéfice-risque des médicaments prescrits en EHPAD à Saint-Nicolas-de-Port au vu de leur niveau d'utilisation.	72
I – Médicaments prescrits à visée antalgique	74
II – Médicaments prescrits en rhumatologie	75
1 – Les décontracturants musculaires ou myorelaxants.	75
2 – Les « antiarthrosiques symptomatiques d'action lente » oraux.	75

III – Médicaments prescrits en cardiologie	76
1 – Les anti-ischémiques ou vasodilatateurs périphériques	76
2 – Les veinotoniques.....	77
3 – Les correcteurs d'hypotension	78
4 – Les antiagrégants plaquettaires	78
5 – Les hypolipémiants	79
IV – Médicaments prescrits en neurologie.....	80
1 – Les psychotropes	80
11 – Les anxiolytiques.....	80
12 – Les hypnotiques.....	81
13 – Les antidépresseurs.	82
14 – Les neuroleptiques.....	83
2 – Le traitement de la démence.....	84
3 – Les antiparkinsoniens.....	85
4 – Les antivertigineux.....	86
5 – Les psychostimulants.	86
6 – Les antimigraineux.....	86
V – Médicaments prescrits en gastro-entérologie	87
1 – Les antihistaminiques H2	87
2 – Les antispasmodiques musculotropes	87
3 – Les laxatifs.	88
VI – Médicaments prescrits en urologie.	89
1 – Médicaments utilisés dans les troubles de la fonction vésicale.....	89
2 – Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.....	89
VII – Médicaments prescrits dans le système respiratoire.....	90
1 – Médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. ...	90
2 – Les antitussifs, mucolytiques et expectorants.	90
VIII – Médicaments prescrits en diabétologie.	91
IX – Médicaments prescrits dans le cadre des infections.....	91
CONCLUSION.....	92
ANNEXES	93
Annexe 1: <i>Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.</i>	94
Annexe 2: <i>Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française.</i>	103
Annexe 3: <i>Comment évaluer la charge anticholinergique ?</i>	113
Annexe 4 : <i>Liste de l'AFSSAPS : médicaments présentant des suivis renforcés</i>	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	132

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Recommandations à appliquer lors d'une prescription chez le sujet âgé.....	33
<u>Tableau 2</u> : Algorithme de prise en charge des taux élevés de cholestérol sanguin après 70 ans.	53
<u>Tableau 3</u> : Prescriptions d'antalgiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	74
<u>Tableau 4</u> : Prescriptions de décontracturants musculaires en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	75
<u>Tableau 5</u> : Prescriptions d' « antiarthrosiques » en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	75
<u>Tableau 6</u> : Prescriptions d'anti-ischémiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD	76
<u>Tableau 7</u> : Prescriptions de veinotoniques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD	77
<u>Tableau 8</u> : Prescriptions d'heptaminol en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD	78
<u>Tableau 9</u> : Prescriptions d'hypolipémiants en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	79
<u>Tableau 10</u> : Prescriptions d'anxiolytiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	80
<u>Tableau 11</u> : Prescriptions d'hypnotiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	81
<u>Tableau 12</u> : Prescriptions d'antidépresseurs en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	82
<u>Tableau 13</u> : Prescriptions de neuroleptiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	83
<u>Tableau 14</u> : Prescriptions de médicaments utilisés dans la démence en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	84
<u>Tableau 15</u> : Prescriptions d'antiparkinsoniens en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	85
<u>Tableau 16</u> : Prescriptions d'antivertigineux en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	86
<u>Tableau 17</u> : Prescriptions d'adrafinil en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	86
<u>Tableau 18</u> : Prescriptions d'antispasmodiques musculotropes en 2008 et en 2010 au sein de l'EHPAD.	87
<u>Tableau 19</u> : Prescriptions de laxatifs en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	88
<u>Tableau 20</u> : Prescriptions de médicaments utilisés dans les troubles vésicaux en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	89
<u>Tableau 21</u> : Prescriptions de médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	89
<u>Tableau 22</u> : Prescriptions d'almitrine en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	90
<u>Tableau 23</u> : Prescriptions d'antitussifs et de mucolytiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.	90
<u>Tableau 24</u> : Prescriptions de glitazones en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	91
<u>Tableau 25</u> : Prescriptions de nitrofurantoïne en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.....	91

ABREVIATIONS

AIM : Accident Iatrogène Médicamenteux
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti-Vitamine K
BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COX : Cyclo-Oxygénase
CPGF : Collège Professionnel des Gériatres Français
DCI : Dénomination Commune Internationale
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EMA : European Medicines Agency : Agence Européenne du Médicament
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hypertension Artérielle
IDM : Infarctus du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National des Statistiques et Etudes Economiques
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine
LP : Libération Prolongée
MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié
NMDA : récepteurs N-méthyl-D-aspartate du glutamate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAQUID : Personnes Agées Quid
PDE5 : Phosphodiesterase de type 5
PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR : Service Médical Rendu
SMRI : Service Médical Rendu Insuffisant
TCA : Taux de Céphaline Activé
UF : Unité Fonctionnelle

INTRODUCTION

En France, la loi de santé publique du 9 août 2004 a retenu dans ses objectifs prioritaires l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. La complexité de la prescription et ses conséquences sont au cœur de plusieurs objectifs notamment la réduction de la prescription inadaptée (objectif 100) et la réduction de la iatrogénie (objectifs 26, 27, 28).

En effet, la polymédication est habituelle et souvent légitime chez le sujet âgé polypathologique. Cela implique pour le prescripteur de gérer au mieux le risque iatrogénique alors majoré, de favoriser l'observance des traitements et d'éviter toute prescription inutile. Les coûts humains et financiers font de l'amélioration de la prescription médicamenteuse du sujet âgé un enjeu de santé publique [35].

La prescription chez le sujet âgé est un acte complexe quelque soit le lieu d'exercice : en milieu hospitalier, en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes) ou au cabinet d'un médecin généraliste ou spécialiste libéral. C'est pour cette raison, qu'en décembre 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège Professionnel des Gériatres Français (CPGF) se sont engagés à collaborer dans le cadre d'un partenariat relatif aux bonnes pratiques notamment pour l'élaboration et le développement des démarches d'amélioration des pratiques au sein de la spécialité gériatrique ainsi que pour la promotion et la communication auprès des professionnels de la spécialité sur les démarches d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins [35].

Plusieurs modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé sont aujourd'hui rapportées : l'excès de traitements (« overuse »), la prescription inappropriée (« misuse ») et l'insuffisance de traitement (« underuse »).

Afin de contribuer à cet objectif de réduire la prescription inadaptée chez les sujets âgés, nous nous sommes intéressés aux prescriptions du Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port en Meurthe-et-Moselle et plus particulièrement à celles effectuées en EHPAD au sein de cet établissement.

Dans une première partie, nous aborderons quelques généralités sur le patient âgé ainsi que les différents types de prescriptions chez celui-ci.

Dans un second temps, nous passerons en revue différents médicaments à faible service médical rendu (SMR) ou dont les effets indésirables sont importants à travers diverses classes thérapeutiques de prescription courante et fréquente chez la personne âgée. Cette liste n'est pas exhaustive. Nous peserons donc les bénéfices et les risques liés à l'usage de certaines thérapeutiques afin d'en définir leur utilité chez ce type de patient.

Enfin, la troisième partie sera consacrée à une analyse des médicaments prescrits dans les UF 1305-1, 1305-2, 1309-M et 1309-V au cours des années 2008 et 2010.

Nous parlerons uniquement des médicaments allopathiques, nous ne jugerons pas de la place des médicaments homéopathiques chez le patient âgé. De même, nous n'étudierons pas les dispositifs médicaux, les articles de pansements ainsi que le matériel de contention.

PREMIERE PARTIE :

Généralités.

I – Rappels sur la démographie.

Au 1er janvier 2007, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer était estimée à 63,4 millions de personnes.

Le vieillissement de la population française se poursuit. 10,3 millions de personnes sont âgées de 65 ans ou plus, soit 16,2 % de la population. Elles représentaient moins de 15 % de l'ensemble en 1994. Le recul des décès contribue ainsi à la croissance naturelle, sans égale depuis plus de trente ans [5].

L'espérance de vie est donc en hausse : la durée de vie moyenne franchit le seuil des 84 ans (84,1 ans) pour les femmes et 77 ans (77,2 ans) pour les hommes. L'écart entre eux continue de se réduire [5].

Celle-ci est favorisée par les progrès de la médecine, des thérapeutiques, des conditions de vie...

II – Comment définit-on les sujets âgés ?

Les sujets âgés peuvent être définis comme étant les personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologiques. Ils sont particulièrement exposés au risque d'iatrogénèse médicamenteuse.

En 2001, les plus de 65 ans représentaient 16 % de la population française et consommaient 39 % des médicaments prescrits en ville [17].

III – Le risque iatrogène chez le sujet âgé. [1]

Si le médicament est avant tout une chance pour le malade âgé, possible garant d'un « vieillissement réussi », les risques d'une prescription médicamenteuse sont majorés chez la personne âgée de plus de 65 ans.

Les effets indésirables des médicaments, par leurs conséquences, restent actuellement une préoccupation majeure de santé publique dans notre pays ainsi que dans les principaux pays industrialisés où la consommation est importante du fait d'une population vieillissante. Cette préoccupation est à la fois celle du clinicien thérapeute mais aussi celle de l'économiste de la santé. Ces effets sont responsables d'une morbi-mortalité significative et peuvent ainsi induire une hospitalisation, un allongement de la durée de séjour des patients hospitalisés, une augmentation des échecs thérapeutiques mais également une augmentation des dépenses pharmaceutiques et plus globalement des dépenses de santé dues à l'iatrogénie [22].

Les **accidents iatrogènes médicamenteux** (AIM) sont ainsi définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament utilisé chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». Cette définition exclut les échecs thérapeutiques, les intoxications accidentelles ou volontaires, les abus médicamenteux et suppose donc une prescription et une administration appropriées [15].

En France, chaque année, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations, c'est-à-dire 10 à 20 % des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans [40], avec un nombre de journées d'hospitalisation s'élevant à 1 146 000 et un coût estimé à 320 millions d'euro [26].

Environ 25 % des AIM concernent les plus de 65 ans et 49 % seraient responsables d'une hospitalisation dans cette tranche d'âge [13].

De nombreuses enquêtes ont montré que la proportion d'ordonnances contenant des prescriptions incompatibles ou dangereuses était particulièrement fréquente chez les sujets âgés (pouvant toucher jusqu'à 40 % des patients) en ambulatoire comme en institution. Les spécialités les plus souvent incriminées étant les traitements à visée cardiovasculaire, les antalgiques, les hypoglycémiants, les psychotropes et les anticoagulants [15].

Le grand âge ne représente généralement pas une contre-indication à la prescription d'un médicament. Par contre, il peut en modifier les objectifs et les modalités et représente ainsi un facteur de gravité de ces accidents iatrogènes. Ainsi, si ceux-ci sont plus fréquents et plus graves chez les personnes âgées, ils sont dans un grand nombre de cas évitables et donc accessibles à la prévention [22].

Quelques facteurs principaux expliquent l'augmentation de la fréquence des accidents iatrogènes médicamenteux avec l'âge [28, 129]:

- La polymédication (incluant l'automédication).
- L'accroissement des interactions médicamenteuses.
- La modification des paramètres pharmacologiques.
- Le manque de coordination entre les différents prescripteurs.
- Les handicaps physiques, psychiques et sociaux du patient qui ont des répercussions sur l'observance du traitement.
- L'emploi plus fréquent de médicaments inactifs.
- La fréquence accrue de traitements inappropriés du fait de diagnostics erronés.
- La moindre déclaration des effets indésirables.

IV – La polymédication. [22, 41]

La fréquente **polypathologie liée à l'âge conduit souvent à une polymédication**, fruit à la fois de la prescription médicale et de l'automédication. La prise de nombreux médicaments favorise la survenue d'accidents iatrogènes, chaque médicament apportant ses risques propres et ceux d'interférences avec d'autres molécules. En cas d'utilisation de plus de trois médicaments, les possibilités sont complexes et difficilement prévisibles. L'incidence des effets indésirables est directement proportionnelle au nombre de médicaments, et se majore avec l'allongement de la durée de prescription [129].

En moyenne, la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus. Elle augmente avec l'âge, passant de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans et 4,6 pour les 85 ans et plus [11].

Pour les personnes vivant en institution, aucune donnée française nationale n'est disponible. Mais celles-ci semblent consommer plus de médicaments que celles vivant au domicile si l'on s'en réfère à l'enquête PAQUID : 5,2 médicaments en moyenne par jour, 56% prennent plus de 4 médicaments [21].

Pour limiter les risques de cette polymédication, il faut parcourir trois étapes :

- **Réaliser une évaluation approfondie de la situation clinique, puis un raisonnement de synthèse pour établir un ou des diagnostics précis.** Il est ainsi utile de se réinterroger sur la pertinence du diagnostic qui a conduit à une prescription. Chaque symptôme ne doit pas être pris en compte isolément mais être éventuellement intégré au sein d'un syndrome, dont le traitement spécifique fera disparaître plusieurs symptômes (par exemple, une constipation et des symptômes dépressifs pourront être rattachés à une hypothyroïdie, des plaintes somatiques multiples à un syndrome anxiodépressif...). Aussi, **un symptôme** (même et surtout s'il correspond à des situations faussement banales dans le vieillissement : incontinence, constipation...) doit être systématiquement considéré comme l'**effet secondaire possible d'un traitement en cours, qui disparaîtra avec l'arrêt du médicament, et il ne doit pas être à l'origine de l'ajout d'une prescription supplémentaire à visée symptomatique**. Ainsi, inhibiteurs calciques, anticholinergiques et opioïdes sont sources de constipation ; alphabloquants, anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques et benzodiazépines peuvent induire une incontinence urinaire dont il faudra analyser le mécanisme et en particulier éliminer un regorgement [23].

- **Préciser par rapport à une pathologie définie la pertinence et les objectifs du traitement médicamenteux** (étiologique curatif, symptomatique ou préventif) **compte-tenu de l'âge physiologique du patient, des maladies associées et du risque iatrogène.**

Ainsi, il ne faut pas confondre anomalies et maladies : une hyperuricémie modérée asymptomatique chez un sujet de 75 ans peut être respectée ; le bénéfice du traitement d'une dyslipidémie dans le grand âge (après 80 ans) reste pour certains controversé.

Il convient aussi de **discuter le rapport bénéfice-risque pour le patient en terme de survie, morbidité, autonomie et qualité de vie**. Il faut ainsi s'adapter aux particularités gériatriques.

De même, il faudrait aussi s'interroger sur la validité réelle de prescriptions intuitives, comme par exemple l'ajout systématique d'un inhibiteur de la pompe à protons en cas d'institution d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant. Cependant, le clinicien est souvent peu aidé dans son évaluation du rapport bénéfice/risque d'un traitement en raison du petit nombre d'études effectuées spécifiquement auprès de populations très âgées [31].

- Il est nécessaire d'**établir des priorités thérapeutiques**, qui doivent être expliquées au patient et à son entourage, d'autant qu'elles ne sont pas toujours les mêmes pour le malade et le médecin : le patient est parfois focalisé sur des symptômes gênants telle une constipation ou une insomnie, le médecin est surtout concerné par des pathologies pouvant mettre en jeu le pronostic vital (par exemple une hypertension artérielle). Cependant, dans tous les cas, il faut tenir compte des souhaits du patient tout en veillant à expliquer l'intérêt des thérapeutiques décidées, mais aussi les limites et leurs risques potentiels. Il est également indispensable de préciser que l'automédication n'altère pas les relations entre le patient et le médecin mais qu'il est préférable que ceux-ci en parlent. En effet, l'introduction d'un nouveau médicament est un moment privilégié pour revoir la globalité du traitement d'une personne âgée. Il est souvent possible d'arrêter un ou des médicaments devenus inutiles ou pour lesquels le rapport bénéfice-risque s'avère défavorable. Par exemple, on peut réévaluer une prescription au long cours de neuroleptiques, savoir remettre en question l'utilité d'antidiabétiques oraux... en se méfiant pour certaines spécialités des phénomènes de rebond ou de sevrage (bêtabloquants, corticoïdes, benzodiazépines, méprobamate et de façon générale tous les psychotropes utilisés de façon prolongée...).

Dans certains cas, le médecin peut se heurter à des troubles psychopathologiques du patient proches parfois de comportements addictifs avec une véritable angoisse à l'idée d'interrompre la prise d'une substance utilisée depuis longtemps. Patience, écoute et compréhension sont alors la base de l'établissement d'une relation de confiance qui permet d'amorcer la remise en cause des habitudes du patient. La programmation d'une décroissance posologique progressive et de consultations de suivi pour rechercher d'éventuelles modifications de l'état clinique peut aider les patients plus inquiets. Enfin, les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses doivent également être évoquées : elles sont aussi souvent adaptées qu'un traitement chimique à l'objectif visé et/ou peuvent le compléter utilement (contention veineuse plutôt que veinotoniques, physiothérapie antalgique...), notamment dans le cas particulier de la fin de vie [22].

V – Physiopathologie du sujet âgé.

L'avancée en âge s'accompagne de modifications. Celles-ci peuvent être dues :

- Soit au vieillissement physiologique de l'organisme.
- Soit elles sont surajoutées au cours des pathologies [28].

Physiologiquement, l'ensemble des paramètres pharmacologiques est modifié au cours du vieillissement, mais à des degrés divers selon les patients en fonction du polymorphisme génétique ou des facteurs environnementaux.

Ces **modifications expliquent la diversité des médicaments prescrits chez le sujet âgé**, parmi celles-ci on peut noter [28]:

- l'augmentation de la rigidité artérielle
- la modification du sommeil
- l'augmentation des oubli bénins
- l'augmentation de la pathologie dégénérative cérébrale
- l'augmentation de la prévalence de divers troubles psychologiques
- la réduction de l'adaptation à l'effort et manifestations ischémiques
- la stase veineuse des membres inférieurs
- la forte prévalence du reflux gastro-oesophagien
- l'augmentation de fréquence des pathologies de l'équilibre liées à des troubles visuels proprioceptifs ou vestibulaires
- l'augmentation des douleurs chroniques rhumatismales
- la raréfaction osseuse
- la fréquence de la cataracte et du glaucome chronique
- la fréquence des infections respiratoires et urinaires
- la fréquence des troubles du rythme cardiaque et des manifestations thrombo-emboliques
- la diminution des pathologies allergiques, migraineuses et, d'une façon générale, douloureuses aiguës

Ces modifications sont progressives et doivent être plus particulièrement prises en compte à partir de 70 ans.

Elles peuvent également se majorer au cours de diverses situations pathologiques telles un état de dénutrition, de déshydratation, d'insuffisance rénale ou hépatique et bien évidemment en fonction des comorbidités. Les conséquences sont ainsi variables d'un individu à l'autre [22, 41, 46].

1 – Modifications des paramètres pharmacologiques avec l’âge.

11 – Modifications pharmacocinétiques.

Ce sont des modifications de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ou tissulaire.

111 – Absorption – Biodisponibilité.

La **résorption digestive** d'un médicament chez le sujet âgé peut être ralentie par différents procédés :

- par diminution des sécrétions salivaires
- par hypochlorhydrie gastrique
- par ralentissement de la vidange gastrique
- par modification de la motilité intestinale
- par diminution de la surface villositaire
- par diminution du flux sanguin splanchnique

Toutes ces modifications existent mais ne sont pas pertinentes, car les capacités d'absorption des médicaments de l'intestin grêle sont employées chez l'adulte très en-deçà de leur maximum. Il n'existe donc pas de réduction avec l'âge du pourcentage « médicament résorbé / médicament ingéré », sauf quelques exceptions :

- Les médicaments bénéficiant d'un transport actif ou facilité comme le calcium, la vitamine B1 ou certains produits anticancéreux.
- Lorsque la prise orale de plusieurs médicaments est simultanée (ce qui est fréquent chez le sujet âgé), avec formation de complexes insolubles notamment pour le fer, le calcium et les bisphosphonates.

Si, hormis ces exceptions, la quantité nette résorbée n'est pas réduite avec l'âge, on peut cependant observer au cours du vieillissement un ralentissement de l'absorption orale avec un abaissement de la hauteur du pic de concentration plasmatique et un allongement du temps pour l'atteindre, c'est pourquoi l'effet est obtenu mais avec un retard. Ce type de modification est habituellement complètement réversible lorsqu'on accélère la vidange gastrique [28].

La **résorption parentérale** est diminuée pour les voies intramusculaires et sous-cutanées par diminution de la perfusion régionale. Par contre, elle demeure inchangée pour la voie intraveineuse [22].

En ce qui concerne l'**absorption percutanée**, les modifications liées au vieillissement cutané ne sont pas clairement démontrées [22].

112 – Distribution.

Le vieillissement entraîne une **diminution de la masse maigre**. En effet, l'IMC diminue de 12 à 19 %. Les concentrations sanguines des médicaments distribués principalement dans le muscle sont donc plus importantes, c'est le cas notamment de la digoxine.

D'autre part, il est à l'origine d'une **augmentation de 30 à 50 % de la masse grasse**. Il en résulte une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des molécules liposolubles comme les benzodiazépines ou les anesthésiques. Les risques d'accumulation sont ainsi augmentés et le relargage prolongé.

Le vieillissement s'accompagne également d'une **diminution de la quantité totale d'eau** de l'organisme. Le volume de distribution des molécules hydrosolubles est diminué et leur risque de surdosage majoré. Les aminosides et les anti-H2 en font partie.

Par ailleurs, la fréquente dénutrition des patients âgés peut s'accompagner d'une **hypoalbuminémie** à l'origine d'une diminution de la fixation des molécules fortement liées à l'albumine. Les principaux médicaments concernés sont la cimétidine, le furosémide, la digoxine, les sulfamides hypoglycémiants, les antivitamines K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-épileptiques. De ce fait, leur fraction libre active et leur toxicité au pic sérique sont augmentées. L'hypoalbuminémie témoigne d'une dénutrition exogène ou endogène liée une réduction du fonctionnement hépatique [28].

Avec l'âge, le débit cardiaque est réduit et la résistance périphérique augmentée. Ainsi, la perfusion des organes comme le foie ou les reins est diminuée. Par conséquent, les capacités de l'organisme à métaboliser et excréter les médicaments sont plus faibles.

113 – Métabolisme.

Il est souvent difficile de prévoir précisément le retentissement des modifications des fonctions hépatiques au cours du vieillissement sur le métabolisme des médicaments.

Au cours du vieillissement optimal, on observe une **réduction modeste du débit sanguin hépatique** proportionnelle à une **réduction de la masse hépatique** (jusqu'à 40 % pour le débit).

Le débit sanguin hépatique peut agir comme un facteur limitant du métabolisme des **médicaments ayant une extraction très rapide, l'effet de premier passage est ainsi diminué**. Ceci est cliniquement pertinent lorsque la biodisponibilité est faible chez l'adulte (environ 50 %), ce qui correspond à des produits à clairance hépatique élevée telle qu'une fraction importante est soustraite du plasma en un seul passage circulatoire. Dans ce cas, la concentration du médicament pris per os chez le sujet âgé peut augmenter à la fois par réduction de cet effet de premier passage et par réduction du métabolisme hépatique terminal [28].

La plupart des tranquillisants, des antidépresseurs tricycliques, des anti-arythmiques et de certains bêtabloquants (propranolol) ont ainsi une biodisponibilité augmentée. La diminution de dose est également nécessaire pour la morphine par voie orale [22, 28].

A noter, la réduction du flux sanguin hépatique est plus importante lors de **situations pathologiques** comme l'hypovolémie ou l'alitement. Ce dernier représente une situation qui cumule tous les phénomènes tendant à accroître la toxicité des traitements préalables : diminution du débit sanguin hépatique et accroissement de l'effet natriurétique des diurétiques du fait du décubitus, moindre capacité enzymatique hépatique du fait du syndrome inflammatoire, rôle inhibiteur enzymatique de certains antibiotiques comme les macrolides ou les quinolones, potentialisation par la fièvre de l'effet sédatif des psychotropes... [28].

Chez le sujet âgé, **l'activité des voies enzymatiques de la phase I** est diminuée. Les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse sont concernées. Ceci s'explique par le fait qu'elles soient catalysées par les cytochromes P450 du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes et que ceux-ci deviennent moins nombreux et moins actifs au fil du temps. Cette diminution du métabolisme concerne les CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A3 / 3A4. Le CYP2D6 ne semble pas être concerné. Les conséquences de ces diminutions sur la posologie sont évidemment variables d'un médicament à l'autre. Par exemple, pour le diltiazem et la théophylline, la réduction des doses est nécessaire avec l'âge.

Concernant **l'activité des voies enzymatiques de la phase II**, elle n'est généralement pas modifiée.

Les étapes de glycuroconjugaison, d'acétylation et de sulfatation sont similaires à celles d'un sujet jeune. Il n'existe pas de raison d'ordre hépatique de diminuer la dose de paracétamol ou d'isoniazide avec l'âge [28].

D'autre part, il faut tenir compte des **spécificités enzymatiques** de certains médicaments **inducteurs** (rifampicine...) ou **inhibiteurs** (cimétidine, oméprazole, fluoxétine...). A noter, l'effet inducteur pourrait être moindre chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune [28].

114 – Elimination.

La **diminution progressive du flux sanguin rénal, de la sécrétion, de la réabsorption tubulaire et surtout de la filtration glomérulaire** (de 30 à 50 % entre 20 et 80 ans) liée à la **réduction néphronique** entraînent une accumulation des médicaments à élimination rénale par augmentation de la demi-vie et diminution de la clairance plasmatique du médicament. La digoxine, les aminosides, le lithium, certains bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la morphine et les héparines de bas poids moléculaire, entre autres, sont susceptibles de s'accumuler via ce mécanisme.

La créatininémie ne préjuge en rien de la fonction rénale car le vieillissement s'accompagne généralement d'une diminution de la masse musculaire et donc de la production de créatinine. La fonction rénale ne peut donc être évaluée qu'à partir de la clairance de la créatinine. La détermination de celle-ci par la méthode classique nécessitant le recueil des urines pose souvent problème chez le sujet âgé en raison d'incontinence, de retard de vidange vésicale, de troubles cognitifs. C'est pourquoi, en pratique, elle est évaluée par des abaques qui tiennent compte de l'âge, du sexe, du poids et de la créatininémie. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par le calcul de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) peut être réalisée à l'aide de deux formules, principalement :

- La formule de Cockcroft et Gault a été proposée en 1976. Son inconvénient est de sous-estimer la fonction rénale chez les patients âgés et aboutir ainsi à traiter par excès des insuffisances rénales qui n'en sont pas [18].

$$CL_{CR} = K \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / \text{Cr}$$

CL_{CR} = Clairance de la créatinine (ml/min),
 $K = 1,23$ pour l'homme et $1,04$ pour la femme,
Âge (années),
Poids (kg),
Cr = Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)

- La formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) a été proposée par Levey en 1999. Il est préférable d'utiliser cette formule chez le sujet âgé car elle a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du patient [42].

$$CL_{CR} = K \times 170 \times Cr^{-0,999} \times \text{Âge}^{-0,176} \times U^{-0,170} \times \text{Albumine}^{0,318}$$

CL_{CR} = Clairance de la créatinine (ml/min),
 $K = 1$ pour l'homme et $0,762$ pour la femme,
Cr = Créatininémie (mg/dl),
Âge (années),
U = Urée sanguine (mg/dl),
Albumine = Albuminémie (g/dl).
Multiplier par 1,18 pour le sujet afro-américain.

Devant une baisse de la clairance de la créatinine, il faut tenir compte de l'insuffisance rénale mais également de la déshydratation.

⇒ La réduction de la fonction rénale a des conséquences constantes sur tous les médicaments éliminés directement par le rein, alors que la réduction des capacités hépatiques a des conséquences variables selon les médicaments métabolisés [28].

12 – Modifications pharmacodynamiques.

Avec l'âge, il y a une perte progressive du fonctionnement cellulaire des différents tissus.

Les réponses altérées peuvent être dues à différents facteurs tels que :

- les interactions médicaments - récepteurs
- les interactions récepteurs - membrane
- l'action des effecteurs au niveau post-récepteur
- les changements structuraux dans les organes ou tissus
- les perturbations de l'homéostasie
- les modifications sont importantes au niveau du système nerveux central avec une diminution de la concentration en neurotransmetteurs [46].

Il existe deux exemples bien documentés de modifications physiologiques et pharmacodynamiques avec l'âge ou la pathologie, il s'agit de:

- La **diminution du nombre de neurones cholinergiques et de la quantité d'acétylcholine cérébrale** au cours de la maladie d'Alzheimer ou de la **dopamine** dans la maladie de Parkinson et à un moindre degré du vieillissement optimal, reliée à l'hypersensibilité cérébrale aux agents anti-cholinergiques d'où un risque de confusion mentale majoré chez ce type de patient.
- La **diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs β 1-adrénergiques** notamment au niveau des lymphocytes circulants induisant une résistance aux substances β -adrénergiques comme la terbutaline.

Les données concernant d'autres modifications sont plus ou moins contradictoires selon les sources, c'est le cas notamment :

- de la **réduction de la sensibilité aux agents bêtabloquants**.
- de la **diminution du nombre de récepteurs α 2-adrénergiques**.

La polymédication favorise des **interactions au niveau des récepteurs périphériques**. Si certaines sont neutralisantes et passent inaperçues, car mises sur le compte d'une inefficacité des thérapeutiques, d'autres sont potentialisantes. Parmi les plus fréquentes, notons :

- L'emploi simultané de plusieurs médicaments (antihypertenseurs, anti-angineux, anti-arythmiques) déprimant la conduction myocardique.
- L'association diurétique - anti-inflammatoire non stéroïdien - inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les prescriptions deux à deux peuvent déjà être dangereuses, mais la prise des trois de façon concomitante amène volontiers à l'insuffisance rénale aiguë. [28].

2 – Autres modifications présentes chez le sujet âgé.

- La diminution de la quantité de dopamine cérébrale d'où une sensibilité accrue aux neuroleptiques.
- La fragilité de certaines fonctions telles que l'équilibre majorant le risque de chute, la continence, l'équilibre de l'eau et du sel, la régulation tensionnelle, la diminution des capacités du système endocrinien.

Chez la personne âgée, le maintien des fonctions à l'état basal est plus délicat en raison d'une propension plus grande à se déséquilibrer à l'occasion de toute agression externe d'où une variabilité intra-individuelle accrue et désorganisée avec l'avance en âge.

Le fait de basculer dans une situation de perte temporaire d'une fonction, à l'occasion notamment d'un accident iatrogène ou d'une situation intercurrente aiguë, déclenche chez le sujet âgé des réactions en chaîne, soit d'ordre strictement somatique (pathologies en cascade), soit d'ordre psychique avec un état de renoncement, de laisser-aller, de dépression. L'ensemble va compromettre la récupération, d'où la fréquence importante de pathologies iatrogènes graves, éventuellement mortelles, ou perdurant après l'arrêt du médicament [28].

VI – Essais cliniques et sujets âgés.

Les essais cliniques, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, n'incluent toujours pas assez de sujets âgés de plus de 75 ans. Seuls 84 essais contrôlés randomisés sur 50 000 (soit seulement 1,7 %) réalisés entre 1990 et 2002 portent sur des échantillons de patients dont l'âge moyen est de 80 ans [47].

Le manque d'informations objectives dans la population très âgée est donc flagrant. Il peut être expliqué par différents facteurs :

- Le vieillissement est un processus physiologique involutif dont l'effet s'ajoute aux séquelles de pathologies antérieures et des effets environnementaux.

Les expertises pharmacocinétiques chez le sujet âgé concernent généralement des sujets présentant un vieillissement optimal alors que les médicaments sont prescrits à des malades âgés qui sont, par définition, dans le pire état de santé possible des échantillons servant à mesurer le vieillissement moyen (polypathologie, polymédication). Ils ne sont donc pas représentatifs de la population à qui les médicaments seront prescrits.

- La population âgée est très hétérogène et la variabilité inter-individuelle est importante. Il est rare d'avoir une mono-pathologie à évaluer et les risques de biais sont importants.

Dans la population, les personnes âgées sont traitées pour des raisons diverses, leur variabilité de comportement vis-à-vis du médicament est beaucoup plus importante que pour les sujets jeunes ou les sujets âgés en bonne santé. Il n'est donc pas possible pour le prescripteur d'extrapoler les résultats des essais cliniques à la pratique médicale courante.

- Les critères d'inclusion choisis par les firmes pharmaceutiques et/ou retenus par les comités d'éthique excluent pratiquement toujours les patients fragilisés et souvent le fait d'avoir plus de 80 ans est un critère d'exclusion d'une étude clinique.

Ce problème a pourtant fait l'objet de recommandations internationales communes à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon dès 1993, non mises en place à ce jour [28, 32].

En effet, l'industrie pharmaceutique n'est guère tentée par ce type de recherche chez les personnes âgées, vu les complexités méthodologiques et les coûts prévisibles, sans certitude de la rentabilité de l'investissement. Néanmoins, il s'agit là d'une population dont la proportion ne cesse d'augmenter et qui est une grande consommatrice de médicaments. On se trouve donc en face d'un véritable paradoxe.

Si l'industrie pharmaceutique est active dans la recherche de molécules originales, elle intègre parfois dans les programmes de développement de molécules déjà existantes, des nouveautés qui seraient utiles aux patients les plus âgés, et qui seraient gages de meilleure observance : simplification de conditionnement, modification de la taille du médicament ou formes galéniques plus adaptées. Dans ce cadre, la prise en compte de la nécessité de ces spécificités pour les médicaments génériques pourrait constituer l'un des moyens de promouvoir leur prescription chez ce type de patients [22].

Depuis 1997, la FDA (Food and Drug Administration) s'est positionnée aux Etats-Unis vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques pour officiellement encourager l'inclusion de patients âgés dans les essais thérapeutiques concernant des spécialités susceptibles d'être indiquées dans des pathologies de prévalence croissante avec l'avancée en âge, et faire préciser les particularités pharmacologiques et posologiques propres à la population gériatrique [44].

De plus, le risque du médicament est très mal évalué avant son autorisation de mise sur le marché pour deux raisons essentielles : la non inclusion dans les essais de phase 3 de sujets polypathologiques et polymédicamenteux et l'insuffisance de recueil des effets indésirables [32]. Les effets secondaires « graves » sont classiquement bien répertoriés (hémorragie pouvant mettre en jeu le pronostic vital sous AINS ou AVK...). Par contre, les effets secondaires qui pourraient être qualifiés « d'accessoires et bénins » (constipation, incontinence, sensations pseudovertigineuses...) sont négligés car rapportés à tort aux conséquences du vieillissement. En effet, ils peuvent avoir des conséquences multiples liées à une pathologie sous-jacente qu'ils participent à révéler (anticholinergique source d'incontinence sur tumeur prostatique, de déclin visuel sur glaucome chronique ou de confusion sur troubles cognitifs...), majorer une malnutrition (anorexie du constipé) ou une perte d'autonomie (risque de chute du vertigineux, isolement social et perte de l'estime de soi chez l'incontinent...) et compromettre la compliance du traitement proposé [22].

L'amélioration de la mise en œuvre des recommandations médicales passe aussi par une meilleure connaissance du cadre dans lequel elles sont validées. Dans cet objectif, l'implication des laboratoires pharmaceutiques pour transmettre une information transparente sur les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets testés, et la participation ou non de sujets âgés (plus de 65 ans) et très âgés (plus de 80 ans) dans les études d'intervention, aideront à l'optimisation de la définition des moyens thérapeutiques disponibles [22].

VII – Les différentes modalités de prescription sub-optimale.

Actuellement, nous pouvons décrire plusieurs modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé [32] :

- l'excès de traitements (« overuse »)
- la prescription inappropriée (« misuse »)
- l'insuffisance de traitement (« underuse »)

1 – L'excès de traitement (« overuse »).

Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus) ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu insuffisant).

❖ **Le service médical rendu (SMR)** est attribué par avis de la Commission de la Transparence. La Commission de la Transparence est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) [36].

Le niveau de service médical rendu par une spécialité médicale détermine son degré de prise en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Le service médical rendu est un critère qui prend en compte plusieurs aspects :

- d'une part, la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ;
- d'autre part, des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :
 - efficacité et effets indésirables (rapport bénéfice/risque du médicament) ;
 - place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
 - intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent [34].

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) a six niveaux qui ne déterminent pas, dans l'absolu, la valeur d'un médicament et son importance, mais comparent, dans une indication donnée, un médicament aux autres thérapeutiques existant déjà sur le marché.

Les niveaux d'ASMR sont les suivants [33]:

- I : Progrès thérapeutique majeur
- II : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- III : Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réductions des effets indésirables
- IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription.
- VI : Avis défavorable à l'inscription collectivité ou Sécurité Sociale.

Chez les 80 ans et plus, une étude de l'IRDES en 2001 a montré que 40 % des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec un SMR insuffisant [45].

Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veinotoniques (30 %) et aux vasodilatateurs (25 %). Dans l'étude 3 Cités, représentative de la population âgée de 65 ans et plus vivant à domicile, la prescription de vasodilatateurs cérébraux concernait 23,4 % de la population étudiée [39].

❖ La deuxième situation d'« overuse » est l'absence d'indication du médicament comme, par exemple, la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons dans les dyspepsies.

2 – La prescription inappropriée (« misuse »). [32].

Le « misuse » est l'utilisation inappropriée de médicaments par rapport aux données de référence pertinentes.

Toutes ces particularités du sujet âgé ont conduit des groupes de chercheurs gériatres et pharmacologues à élaborer des listes de classes thérapeutiques ou de molécules dont la prescription peut être considérée comme inappropriée chez les sujets très âgés, en raison d'un profil de tolérance défavorable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse.

Des listes de médicaments potentiellement inappropriés ont été établies dans un but épidémiologique d'estimation de la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie, ce qui a aussi permis de déterminer les facteurs de risque associés à l'exposition à ces produits dans une population de personnes âgées.

D'une façon générale, l'ensemble des critères qualifiant la prescription inappropriée en gériatrie peut être classé selon les trois items suivants [37, 38]:

- médicaments,
- interactions maladie/médicament
- médicament/médicament

❖ Aux Etats-Unis, Beers a été le premier auteur à publier une telle liste, en 1991 [6, 7, 8, 9], pour les personnes âgées en nursing home. Celle-ci fut remise à jour en 1997 [10] puis en 2003 (cf annexe n°1) [23]. Cette dernière s'adresse aussi aux malades âgés vivant à domicile.

Elle comprend actuellement 48 médicaments, 28 ne devant pas être prescrits quelque soit l'état clinique du patient, et 20 étant contre-indiqués en présence de co-morbidités définies. Cette liste a été largement utilisée au niveau international pour évaluer la qualité de la prescription au niveau des maisons de retraite, des services hospitaliers, et plus récemment dans des populations ambulatoires. Mais, elle a également été critiquée car il apparaît à l'évidence que, chez certains patients, plusieurs médicaments proscrits ont pourtant le meilleur rapport bénéfice/risque et qu'il n'est donc pas logique de les interdire.

La limite des critères de Beers est qu'ils ne tiennent compte ni de la qualité des diagnostics médicaux ayant motivés la prescription, ni de l'indication pour laquelle le médicament est prescrit. De plus, leur réactualisation est régulièrement nécessaire du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules, et pour les molécules déjà disponibles, du fait de la prise en compte de nouvelles indications et de l'amélioration des connaissances par l'usage. Ces critères ont cependant montré leur capacité à réduire le nombre d'effets indésirables des médicaments prescrits au domicile comme en institution, et comme signal d'alerte et de prudence. Ils peuvent rester un guide pour une approche pragmatique [22, 23].

❖ En 1997, au Canada, Mc Leod *et al.* ont proposé une autre liste de médicaments inappropriés en raison d'un désaccord sur l'inclusion de certains médicaments par Beers. Ils ont introduit notamment les notions d'interactions maladie/médicament et médicament/médicament [43].

❖ En 2001, Zhan *et al.* ont proposé une variante en classant les médicaments en trois catégories : médicaments qui sont toujours à éviter, médicaments qui sont rarement appropriés et médicaments parfois indiqués mais mal utilisés [131].

❖ D'autre part, la liste de 1997 a été revue récemment par un panel d'experts (épidémiologistes, pharmaciens et gériatres), afin de tenir compte de certaines spécificités de la prescription française (médicaments non disponibles sur le marché français ou ne correspondant pas à notre pratique médicale). Cette liste a été publiée dans l'article intitulé « médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française » de Laroche et ses collaborateurs (cf annexe n°2) [38]. A l'inverse des études nord-américaines qui avaient proposé leurs recommandations dès l'âge de 65 ans, la liste française a préféré s'appuyer sur la définition gériatrique de l'âge de 75 ans correspondant en général à l'âge à partir duquel les modifications physiologiques, la fréquence des comorbidités, la baisse de l'état général et de l'autonomie, favorisent une situation de fragilité qui augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux.

Dans cette liste, les critères ont été classés en trois catégories :

- Rapport bénéfice/risque défavorable,
- Efficacité discutable,
- Rapport bénéfice/risque défavorable et efficacité discutable.

Quelques autres critères ont été adjoints à cette liste révisée, comme par exemple la co-prescription de deux benzodiazépines ou de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Au total, cette liste française contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et cinq situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique). 25 critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 critère à une efficacité discutable et 8 critères à un rapport bénéfice/risque défavorable et à une efficacité discutable.

De plus, elle propose des alternatives thérapeutiques. [32].

Cette liste doit s'accompagner de plusieurs réserves. En effet, si les médicaments de cette liste peuvent être considérés comme inappropriés, ils ne sont pas pour autant contre-indiqués. Le rapport bénéfice/risque de ces médicaments doit être estimé dans la situation clinique du moment pour chaque patient. De plus, ces critères ont été construits sur la base d'une opinion d'experts et non pas sur une méthodologie fondée sur les preuves. Enfin, il s'agit au départ d'un outil épidémiologique pour évaluer la fréquence d'une prescription sub-optimale chez les personnes âgées [38].

C'est à partir de cette dernière liste que nous allons nous appuyer pour construire ce travail.

3 – L’insuffisance de traitement (« underuse »).

Il est défini comme l’absence d’instauration d’un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

De nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés et très âgés. Les principales pathologies relevées sont les suivantes : l’hypertension artérielle systolique, au-delà des 160 mmHg avec une insuffisance de prescription de bi- voire tri-thérapies ; l’insuffisance coronaire, avec un déficit de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêta-bloquants ; l’insuffisance cardiaque à dysfonction systolique, avec une sous prescription des inhibiteurs de l’enzyme de conversion ; l’arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire, avec une sous prescription des anti-vitamines K ; la dépression du sujet âgé, avec une insuffisance de traitement par antidépresseurs ; l’ostéoporose fracturaire, avec la sous utilisation du calcium, de la vitamine D et des bisphosphonates ; les douleurs cancéreuses, avec la sous utilisation de la morphine [38].

Si l’amélioration des soins passe par la prévention des risques liés aux médicaments, elle implique aussi la mise en pratique effective de recommandations bien établies concernant les bénéfices attendus des traitements. La notion de risque ne doit pas faire perdre la chance d’une prescription utile, et ne pas faire oublier l’intérêt majeur que représente bien souvent l’introduction d’un médicament.

Les mises en pratique impliquent d’abord de **ne pas surestimer a priori les risques d’un traitement sur le seul fait de l’avancée en âge**. Par exemple, pour les antihypertenseurs et les anticoagulants, la crainte d’une hypotension orthostatique qui pourrait entraîner une chute elle-même à l’origine d’un éventuel saignement cérébral.

Ce n’est pas l’avancée en âge, mais le type et surtout le degré évolutif des comorbidités associées qui doivent être prises en compte dans l’évaluation du rapport bénéfice/risque d’un traitement. Dans ce but, le recours à l’avis d’un gériatre pour une évaluation globale, médico-psycho-sociale, peut s’avérer intéressante pour repérer les sujets âgés les plus à risque. [22].

VIII – Règles générales de prescription applicables aux personnes âgées. [14, 28]

Selon les recommandations de l'OMS de 1987, il existe une dizaine de questions à se poser avant de prescrire chez une personne âgée.

1. S'interroger sur la nécessité de prescrire des médicaments. Le diagnostic est-il juste et complet ? Le traitement médicamenteux est-il vraiment nécessaire ?
2. Ne prescrire que lorsqu'on a la certitude d'un bénéfice thérapeutique. Bien réfléchir avant de prescrire des médicaments susceptibles d'avoir des effets secondaires importants et envisager les autres possibilités.
3. Penser à la posologie. Est-elle appropriée compte tenu des modifications éventuelles de l'état physiologique du patient ? Est-elle appropriée compte tenu de ses fonctions rénale et hépatique au moment de la prescription ?
4. Penser à la présentation du médicament. Faut-il prescrire des comprimés ou donner la préférence à une forme injectable, à des suppositoires ou à un sirop ?
5. Ne pas oublier que l'apparition de nouveaux symptômes peut être due aux effets secondaires ou, plus rarement, à l'arrêt du médicament. Eviter (sauf exception) de traiter un effet secondaire d'un médicament en prescrivant un autre médicament.
6. Etablir une histoire précise des prises médicamenteuses. Evoquer la possibilité d'interactions avec des substances que le patient peut prendre en cachette, telles que plantes médicinales ou autres remèdes non prescrits, médicaments anciens conservés ou procurés par un tiers.
7. N'utiliser des associations à proportions fixes de médicaments que lorsqu'elles sont logiques, bien étudiées et qu'elles aident à l'observance du traitement ou bien améliorent la tolérance ou l'efficacité de celui-ci. Peu d'associations remplissent ces conditions.
8. Si un médicament est ajouté à un traitement, essayer de déterminer si un autre médicament peut être arrêté.
9. Essayer de vérifier si le patient observe le traitement, par exemple en comptant les comprimés qui lui restent. S'assurer que les instructions adéquates ont été données au patient, à son entourage ainsi qu'au personnel soignant.
10. Se souvenir qu'il est tout aussi important de savoir arrêter un traitement que de savoir le commencer.

On peut aussi rajouter une recommandation qui serait de choisir un seul médicament pour traiter plusieurs maladies chaque fois que possible, ou plus précisément employer préférentiellement un médicament en fonction d'une bonne compréhension de la physiopathologie des troubles et de son mécanisme d'action.

La notion d' « indication thérapeutique », selon les mentions légales, ne favorise pas toujours une bonne prescription, par exemple dans le domaine cardiovasculaire où de nombreux produits ont, selon leur présentation galénique, leur dosage, ou leur pays de commercialisation, des indications différentes telles que l'hypertension artérielle, troubles du rythme, angor ou insuffisance cardiaque [28].

L'ensemble des recommandations à appliquer lors d'une prescription chez la personne âgée peut être regroupé dans le tableau suivant.

	OUI	NON
La prescription indique la clairance de la créatinine		
La prescription est structurée par domaine pathologique		
La prescription ne comprend pas de médicament absolument contre-indiqué à l'état physiologique du patient		
La prescription ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est absolument contre-indiquée		
La prescription précise la durée de prise pour chaque médicament		
La prescription comprend un médicament à SMR insuffisant		
La prescription ne comprend pas plus de 2 psychotropes		
La prescription ne comprend pas plus de 2 AINS		
La prescription ne comprend pas plus de 2 diurétiques		
La prescription ne comprend pas plus de 2 antihypertenseurs		
La prescription ne comprend pas de médicament sans indication documentée dans le dossier		
La prescription correspond au traitement noté dans le dossier		
La prescription comprend les médicaments nécessaires à la prise en charge des pathologies à traiter au regard des éléments du dossier médical		
En cas de prescription de neuroleptiques chez le patient Alzheimer, l'indication a été confirmée		

Tableau 1 : Recommandations à appliquer lors d'une prescription chez le sujet âgé.

[35]

DEUXIEME PARTIE :

Identification des médicaments à rapport bénéfice-risque défavorable parmi les classes thérapeutiques de prescription courante en gériatrie.

I – Antalgie et rhumatologie.

Les personnes âgées ont souvent des douleurs persistantes qui ont pour origine principale une atteinte de l'appareil locomoteur. De plus, de nombreux médicaments comportent dans leur profil d'effets indésirables la survenue d'algies diverses : céphalées, douleurs abdominales, douleurs musculaires... Il s'agit des raisons pour lesquelles le patient âgé polymédiqué est un fort consommateur d'antalgiques [4].

On scinde classiquement les antalgiques en deux groupes selon qu'ils appartiennent ou non à la famille des opioïdes. Selon la classification de l'OMS, les non opioïdes sont les antalgiques de niveau I. Quant aux opioïdes, ils sont divisés en opioïdes faibles associés ou non à des non opioïdes (niveau II) et en opioïdes forts (niveau III).

1 – Antalgiques de niveau I.

Parmi ces médicaments, on trouve les antalgiques-antipyrétiques (paracétamol) et ceux également actifs sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : AINS). Ils sont utilisés très fréquemment chez le sujet âgé.

11 – Le paracétamol.

Le **paracétamol** (DAFALGAN®, DOLIPRANE®) est très couramment utilisé, il a une efficacité équivalente sinon proche de celle des AINS dans l'arthrose et il est bien toléré. Il est donc l'antalgique de première intention dans les douleurs peu intenses de l'appareil locomoteur chez le sujet âgé [4].

12 – Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : AINS.

L'efficacité des AINS sur un large éventail de syndromes douloureux, jointe à l'augmentation de la prévalence des maladies rhumatismales avec l'âge, explique que 40 à 50% de leurs prescriptions concernent des personnes de plus de 65 ans. Les AINS occupent une place de choix dans le traitement des accès aigus microcristallins et des rhumatismes inflammatoires chroniques. Ils sont surtout conseillés comme alternative au paracétamol dans l'arthrose symptomatique ou la lombalgie commune. Mais ceux-ci ne sont pas dépourvus d'effets indésirables qui s'expliquent par leur mécanisme d'action. Le sujet âgé en est la principale victime: ulcères gastroduodénaux et manifestations rénovasculaires essentiellement qui peuvent être aggravés en fonction des thérapeutiques associées (IEC, ISRS, corticoïde) [4]. C'est pourquoi l'association de plusieurs AINS n'est pas du tout justifiée comme le précise Laroche et ses collaborateurs car l'efficacité n'est pas augmentée mais le risque d'effet indésirable est, quant à lui, multiplié.

121 – Aspirine : acide acétylsalicylique.

Chez le patient âgé, il est de plus en plus courant d'être amené à co-prescrire un AINS et une faible dose d'**aspirine** à visée cardiovasculaire. Cette association d'un AINS non sélectif et d'aspirine, même à faible dose, entraîne une indiscutable majoration des risques digestifs. En effet, elle est susceptible de réduire l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine par occupation du site d'action de la COX-1 par l'AINS notamment si celui-ci est pris de façon prolongée [24].

122 – Ibuprofène, naproxène.

L’**ibuprofène** (ADVIL®) et le **naproxène** (APRANAX®) sont les AINS de premier choix compte tenu de leur profil d’effets indésirables moins nombreux que pour les autres AINS : digestifs, cutanés et cardiaques [16].

123 – Piroxicam.

Le **piroxicam** (FELDENE®) est un AINS dont le profil d’effets indésirables est défavorable du fait d’une fréquence élevée d’effets indésirables digestifs et cutanés [16].

124 – Diclofénac.

Le **diclofénac** (VOLTAREN®) expose à un risque plus important de thromboses artérielles et d’infarctus du myocarde que les autres AINS. Une toxicité hépatique parfois fatale est également rapportée et celle-ci serait plus fréquente qu’avec l’ibuprofène [16].

125 – Acide tiaprofénique.

L’**acide tiaprofénique** (SURGAM®) exposerait à une augmentation de cas de cystites non infectieuses [67].

126 – Nimésulide.

Le **nimésulide** (NEXEN®) est associé à plus d’atteintes hépatiques que les autres AINS alors qu’il ne présente pas plus d’efficacité. Ces atteintes hépatiques sont graves car elles peuvent conduire à une greffe [124].

127 – AINS par voie locale.

L’administration d’un AINS à visée locale est suivie d’une certaine absorption qui dépend d’une grande variabilité interindividuelle et des conditions au moment de l’application. Cela expose à des effets indésirables à distance de fréquence variable selon les patients et les situations [16]. Il ne faut pas oublier que les gels à base d’alcool sont photosensibilisants.

128 – Coxibs : célecoxib. [74]

Leur profil pharmacologique est différent des autres AINS puisqu’ils respectent la COX-1 plaquettaire qui catalyse la synthèse de thromboxane A2 qui est un agent vasoconstricteur et pro-agrégant. Ils inhibent seulement la COX-2 qui contrôle la production de prostacycline aux propriétés vasodilatatriques et anti-agrégantes. C’est la raison pour laquelle ils sont mieux tolérés sur le plan digestif que les AINS non sélectifs. Mais suite à l’augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ainsi que des éruptions cutanées (syndrome de Lyell), plusieurs coxibs ont été retirés du marché. Le nombre d’effets indésirables de ce type recensés avec le **célecoxib** (CELEBREX®) sont également nombreux.

La balance bénéfices-risques est donc plus défavorable pour les coxibs que pour les AINS non sélectifs.

Il n'y a pas d'AINS anodins chez les sujets cumulant les facteurs de risque, il faut donc envisager d'autres thérapeutiques et c'est la raison pour laquelle le paracétamol est l'antalgique de premier choix pour les douleurs légères à modérées. Parmi les AINS, le choix se porte d'abord sur l'ibuprofène à des doses modérées, ne dépassant pas 1200 mg/jour [109].

Le caractère dose-dépendant des principaux effets indésirables des AINS incite à commencer par une posologie moyenne qui correspond à la moitié de la posologie quotidienne maximale. Cette posologie est souvent suffisante dans l'arthrose symptomatique. Au besoin, nous ajouterons du paracétamol ou un opioïde faible. Si l'AINS s'avère indispensable, il pourra être associé à un inhibiteur de la pompe à protons afin de limiter ses effets digestifs néfastes. [4].

2 – Antalgiques de niveau II.

Ils sont destinés aux douleurs faibles à modérées notamment en rhumatologie.

L'addition d'un opioïde au paracétamol permet de potentialiser son action, elle est donc plus efficace que le paracétamol seul notamment dans l'arthrose et la lombalgie commune mais elle est plus mal tolérée.

L'administration d'un opiacé contribue au soulagement des malades insuffisamment calmés par la prise d'un antalgique non opioïde. Elle peut aussi jouer un rôle d'« épargne » en permettant de réduire la consommation des AINS.

L'inconvénient des opioïdes est d'entraîner un grand nombre d'effets indésirables aux doses efficaces. Il s'agit surtout de nausées, vomissements, somnolence, sensations vertigineuses, dysphorie qui cèdent en quelques jours contrairement à la constipation qui, elle, perdure dans le temps.

Or le sujet âgé est particulièrement sensible aux opioïdes pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, mais aussi à cause de la co-prescription fréquente de psychotropes qui majorent les manifestations des opiacés.

A la différence des AINS, les opioïdes ne provoquent pas de lésions viscérales. Mais en perturbant la vigilance, ils sont en mesure de favoriser les chutes et les conséquences qui en découlent en particulier les fractures du col du fémur.

En pratique, chez la personne âgée, il est conseillé d'employer les morphiniques à une posologie initiale deux fois plus faible que celle utilisée couramment chez l'adulte jeune, puis d'en ajuster progressivement la dose en fonction de la réponse du patient que ce soit en terme d'efficacité que de tolérance.

Le choix de la molécule dépend du degré d'analgésie recherché, sachant qu'aux doses équi-analgésiques, tous les opioïdes entraînent des effets secondaires comparables en fréquence et en intensité. Toutefois, il existe une sensibilité individuelle à un produit donné, d'où l'intérêt de la rotation des opioïdes. [4].

Nous allons passer en revue les principales molécules opioïdes prescrites chez la personne âgée.

21 – La codéine.

L'efficacité de la **codéine** (par exemple dans la spécialité CODOLIPRANE® en association avec du paracétamol) a été prouvée mais elle peut être responsable d'effets indésirables, ceux spécifiques aux opioïdes, étant donné qu'elle est métabolisée en morphine. Les troubles digestifs (nausées, vomissements et constipation) ainsi que les troubles neuropsychiques (somnolence, confusion, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur et hallucinations) sont fréquents. Le risque de dépendance physique et psychologique est bien réel. Elle peut également être responsable d'autres effets tels que les troubles mictionnels, la transpiration ou le myosis. En revanche, elle n'occasionne ni convulsions ni hypoglycémies contrairement au tramadol et au dextropropoxyphène, ni troubles de la conduction.

La codéine est l'antalgique de niveau II de premier choix. [109].

22 – Le tramadol.

Le **tramadol** (TOPALGIC®) est un agoniste opioïde faible ayant des effets d'inhibition de la recapture des mono-amines (sérotonine, noradrénaline).

L'Agence suédoise du médicament a mis en garde contre le risque d'interaction lors de l'association du tramadol avec les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs dits « spécifiques » de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les neuroleptiques chez les patients âgés de plus de 75 ans. Ces associations induiraient un syndrome sérotoninergique. [65].

De plus, chez des patients âgés, il peut être responsable d'hypoglycémies par activation des récepteurs aux opiacés de type mu et abaisse le seuil convulsivant. Il en est de même pour le dextropropoxyphène. En cas d'association avec un AVK, l'augmentation de l'INR et des saignements est prévisible. [109, 127].

Des hallucinations auditives et visuelles sont fréquemment rapportées et le risque de dépendance n'est pas exclu. Une utilisation prolongée est donc déconseillée.

23 – L'association dextropropoxyphène - paracétamol (DI-ANTALVIC®) ou dextropropoxyphène - paracétamol - caféine (PROPOFAN®).

Le **dextropropoxyphène** est un opiacé apparenté à la méthadone commercialisé depuis plus de 40 ans en France et qui a présenté un SMR important.

De nombreux décès ont été rapportés dans plusieurs pays au fil des années. Ils auraient été occasionnés par un surdosage même peu important. En effet, le dextropropoxyphène peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale et en particulier chez les patients âgés. Il entraîne ainsi une dépression respiratoire et perturbe également la conduction cardiaque, avec bradycardie et troubles du rythme. Il est susceptible de diminuer le seuil convulsivant et peut provoquer des hypoglycémies. Les intoxications seraient accidentelles et s'expliqueraient par le fait que les quantités en dextropropoxyphène et paracétamol contenues dans les spécialités délivrées dans les autres pays soient plus importantes qu'en France. Celles-ci ont donc été retirées en 2004 par la Suède et le Royaume-Uni [2]. En effet, cette association a été jugée trop dangereuse par rapport aux services rendus.

En 2007, la Commission de la Transparence rappelait que l'association paracétamol-dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC®) n'exposait pas à un risque de surdosage et donc d'intoxication grave dans les conditions normales d'utilisation et qu'aucun risque comparable à celui observé dans les autres pays n'avait été identifié en France. [88, 93].

En juin 2009, malgré les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMEA), les spécialités à base de dextropropoxyphène associé à du paracétamol sont toujours sur le marché dans notre pays.

Enfin, en juin 2010, la Commission européenne a validé le retrait des AMM des spécialités à base de dextropropoxyphène dans l'Union européenne pour septembre 2011 au plus tard en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable. Finalement, c'est à partir du 1^{er} mars que ce médicament sera supprimé du marché.

Après des décennies de commercialisation à grande échelle, il n'a pas été démontré que l'association dextropropoxyphène-paracétamol était plus efficace que le paracétamol seul. Les décès dus à cette association ne sont pas justifiables et ont finalement occasionné son retrait dans différents pays dont la France. En attendant la date d'échéance de ce retrait mieux vaut aider les patients à s'en passer d'autant plus si ceux-ci sont âgés et présentent un terrain propice à la survenue de graves effets. Il est donc préférable d'utiliser d'autres antalgiques comme le paracétamol et la codéine. [117].

24 – L'association paracétamol - extrait d'opium - caféine (LAMALINE®).

La **caféine** n'a pas d'effet antalgique démontré, mais des effets excitants et anxiogènes source d'insomnie, de tremblements ou de palpitations.

Quant à l'**extrait d'opium**, il contient divers alcaloïdes tels que la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine et la noscapine. Cette association d'alcaloïdes potentialise les effets indésirables. [63].

3 – Antalgiques de niveau III.

Ils sont indiqués dans les douleurs intenses de toutes origines : cancéreuses, syndromes douloureux aigus sévères tels que radiculalgies, fractures vertébrales ou encore dans le cadre d'affections rhumatologiques chroniques.

31 – La morphine.

La **morphine** par voie orale est utilisée sous forme de chlorhydrate (MORPHINE Cooper) ou de sulfate (ACTISKENAN®) pour une action efficace immédiate ou prolongée. Son inconvénient est son profil d'effets indésirables assez large détaillé précédemment. Elle est utilisée en dernier recours quand la douleur n'est pas soulagée par les antalgiques des niveaux précédents. [109].

32 – Le fentanyl par voie transdermique.

En ce qui concerne les patients cancéreux ou non qui souffrent de douleurs chroniques sévères, c'est-à-dire qui persistent depuis plusieurs mois et nécessitent le recours à un antalgique de palier 3, la balance bénéfices-risques des dispositifs transdermiques de **fentanyl** (DUROGESIC®) semble proche de celle de la morphine **par voie orale qui est l'antalgique de niveau III de premier choix.** Attention cependant aux risques de surdosage. [60, 103].

4 – Les décontracturants musculaires ou myorelaxants.

Certains médicaments sont utilisés pour soulager les contractures musculaires en particulier les crampes et les lombalgies.

Parmi ceux-ci, on trouve le **méthocarbamol** (LUMIRELAX®), le **tétrazépam** (MYOLASTAN®) et le **thiocolchicoside** (COLTRAMYL®).

Les deux premières substances sont inadaptées chez la personne âgée comme il est souligné dans la liste française de Laroche qui propose le thiocolchicoside comme alternative [38]. En revanche, selon la revue Prescrire aucun de ces trois médicaments n'a clairement démontré son efficacité.

En effet, dans les contractures musculaires, l'efficacité du **tétrazépam**, une benzodiazépine, est mal étayée, alors que ce médicament provoque des effets indésirables nombreux et fréquents, notamment des sensations ébrieuses, une baisse de vigilance, une somnolence et une amnésie antérograde [86].

L'efficacité du **méthocarbamol** est également mal établie et les effets indésirables potentiels sont nombreux, en particulier des troubles digestifs (nausées, vomissements), une somnolence et des réactions cutanées [86].

L'efficacité du **thiocolchicoside** n'est pas non plus démontrée et les effets indésirables à type de diarrhées et de gastralgies de ce dérivé de la colchicine incitent à ne pas l'utiliser dans les contractures musculaires [86]. De plus, plusieurs observations de convulsions ont été rapportées chez des patients sans antécédent de ce type et sans surdosage [108].

La **quinine** (associée à de la thiamine dans HEXAQUINE® ou à de l'aubépine dans OKIMUS®) est indiquée dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.

Son bénéfice est pour le moins incertain et au mieux très faible. De plus, des effets graves hématologiques de type thrombopénies, anémies hémolytiques, pancytopénies ou coagulation intravasculaire disséminée sont recensés, ceux-ci pouvant être mortels.

L'utilisation de la quinine dans le traitement des crampes essentielles ne se justifie en aucune manière.

De plus, son association à de l'aubépine, par exemple, augmente la survenue d'effets indésirables avec notamment des troubles du rythme cardiaque. [64, 100].

5 – Les « antiarthrosiques symptomatiques d'action lente » oraux.

Sous cette appellation, plusieurs produits sont disponibles : la **chondroïtine** (CHONDROSULF®, STRUCTUM®), la **diacéréine** (ART 50®, ZONDAR®), les **insaponifiables d'avocat et de soja** (PIASCLEDINE®). Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

En terme d'efficacité, la **chondroïtine** n'est pas plus efficace qu'un placebo sur l'arthrose et les **insaponifiables d'avocat et de soja** ont un bénéfice très modeste sur les douleurs arthrosiques [115].

Ces antiarthrosiques n'ont pas d'intérêt clinique tangible et exposent parfois à des effets indésirables graves.

La **chondroïtine** entraîne des troubles digestifs.

Les **insaponifiables d'avocat et de soja** exposent à de nombreux effets de type cutanés, hépatiques, digestifs, hématologiques, neurologiques ou métaboliques.

La **diacéréine**, substance proche des laxatifs anthraquinoniques, peut provoquer des diarrhées (chez environ 40 % des patients), des hémorragies digestives, des mélanoses coliques, des atteintes cutanées (dont des oedèmes de Quincke) et des hépatites. Les spécialités à base de diacéréine présentent une balance bénéfices-risques défavorable. [69].

Quant à la **glucosamine** (FLEXEA®, VOLTAFLEX®), elle est indiquée uniquement dans le traitement symptomatique de la gonarthrose. Elle n'a pas sa place dans le traitement des douleurs arthrosiques en raison de sa balance bénéfices-risques défavorable. Elle n'est pas plus efficace qu'un placebo et elle peut être à l'origine de troubles digestifs, de céphalées et plus rarement de réactions allergiques. Des saignements sont également rapportés chez des patients traités par AVK. [118].

Pour conclure sur ces antiarthrosiques d'action lente, il est préférable d'utiliser le paracétamol comme antalgique de premier choix ainsi que des mesures non médicamenteuses (application locale de chaleur ou de froid).

II – Système cardiovasculaire.

Les bêta-bloquants, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II (sartans), les diurétiques, les antihypertenseurs centraux, les inhibiteurs de flux calcique, les antiarythmiques et les dérivés nitrés sont très largement prescrits dans le cadre d'affections cardiovasculaires en particulier dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme et l'angor.

Leur efficacité a été démontrée globalement et n'est pas remise en question. Chez les patients hypertendus âgés de 60 ans ou plus, la balance bénéfice-risque d'un traitement antihypertenseur est favorable. Après 80 ans, on observe une réduction de la mortalité et de la morbidité d'origine cardiovasculaire, mais sans réduction de la mortalité totale. Un diurétique thiazidique est l'antihypertenseur de premier choix, à condition de débuter le traitement par de faibles doses et d'assurer une surveillance électrolytique régulière. [125].

En revanche, ce n'est pas le cas de certains médicaments prescrits à visée cardiovasculaire comme les anti-ischémiques, les veinotoniques ou les correcteurs d'hypotension.

1 – Les anti-ischémiques ou vasodilatateurs périphériques.

De nombreuses molécules sont disponibles dans cette classe. Malheureusement aucune d'entre elles n'a vraiment prouvé son efficacité thérapeutique. La démonstration d'un effet pharmacologique (une augmentation du flux sanguin par exemple ou une élévation de la température cutanée) n'est pas une preuve d'efficacité clinique. L'efficacité ne peut être évaluée que par des études contrôlées montrant que l'évolution de paramètres objectivables est influencée favorablement, notamment l'amélioration des lésions trophiques ou l'augmentation cliniquement significative du périmètre de marche. Les recherches qui ont été poursuivies dans le but de démontrer l'efficacité des médicaments concernés sont peu convaincantes. [16].

Leurs indications sont assez diverses. Ces spécialités peuvent être prescrites dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, dans le traitement d'appoint des phénomènes de Raynaud et dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Elles sont également proposées pour améliorer certains symptômes du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé ainsi que dans les troubles cochléo-vestibulaires et rétiniens d'origine vasculaire. Les affections vasculaires artérielles périphériques (claudication, lésions trophiques) constituent une entité clinique bien définie. En revanche, ce que l'on entend parfois par "insuffisance vasculaire cérébrale" est nettement moins bien défini, souvent on désigne ainsi plutôt les processus involutifs (comme dans la maladie d'Alzheimer) et les micro-infarctus et non les troubles réversibles de la circulation.

11 – Le buflomédil.

En novembre 2006, l'AFSSAPS a procédé au retrait de l'autorisation de mise sur le marché en France des spécialités à base de **buflomédil** 300 mg, telles que FONZYLANE® suite aux notifications d'effets indésirables graves neurologiques (convulsions) et cardiaques (troubles du rythme, arrêts cardiaques) survenus dans des situations diverses (surdosages, mésusages, intoxications volontaires ou accidentelles) et pouvant aboutir au décès. Compte tenu de la facilité avec laquelle la dose毒ique peut être atteinte avec la présentation de 300 mg, notamment en cas d'intoxication volontaire, le rapport bénéfice-risque de ce dosage a été jugé défavorable et celui-ci a été retiré. Cependant la forme à 150 mg est toujours sur le marché, avec la suppression de l'indication « amélioration du phénomène de Raynaud ». Le buflomédil est donc indiqué uniquement dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) pour une modeste activité symptomatique (amélioration du périmètre de marche sur tapis roulant). Toutefois, avec cette forme moins dosée, le patient n'est pas plus à l'abri de la survenue de tels risques en raison d'une marge thérapeutique étroite du buflomédil et d'un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Cette présentation devrait également être supprimée du marché. [59, 84].

12 – Le piribédil.

En ce qui concerne le **piribédil** (TRIVASTAL®), il peut également être proposé dans le traitement de la maladie de Parkinson, soit en monothérapie, soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes en raison de son activité dopaminergique centrale. Nous aborderons cette indication dans une partie ultérieure concernée au traitement de la maladie de Parkinson. Dans la claudication intermittente, dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) ainsi que dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie, l'efficacité n'a pas été démontrée. [51, 71].

La survenue d'effets indésirables est plutôt rare dans ces dernières indications.

13 – Le naftidrofuryl.

Le **naftidrofuryl** (DI-ACTANE®, PRAXILENE®) est commercialisé depuis 1968 dans quatre indications.

La démonstration de son activité dans les troubles intellectuels du sujet âgé est imparfaite. C'est pourquoi il est « proposé dans » comme le mentionne le libellé officiel. En effet, son action n'a pas de conséquence sur les activités quotidiennes mesurées par une échelle d'autoévaluation.

Il est également « proposé dans » le traitement des infarctus cérébraux constitués mais il n'a pas d'incidence sur la mortalité globale.

Dans le phénomène de Raynaud, il est utilisé comme traitement d'appoint en raison d'une modification du flux sanguin capillaire unguéal sans aucune signification clinique.

Le naftidrofuryl présenterait seulement une activité modeste sur la claudication intermittente sans garantir aucun effet préventif sur le risque coronarien ou cérébral ou sur l'évolution de l'artérite.

En somme, le seul effet du naftidrofuryl est une augmentation modeste du périmètre de marche au prix de principaux effets indésirables digestifs. [53]. Des oesophagites plus rares sont rapportées en cas de prise orale sans eau ainsi qu'un risque d'hépatotoxicité.

14 – La pentoxyfylline.

La **pentoxyfylline** (TORENTAL®) est indiquée dans le traitement de la claudication intermittente et proposée dans l'amélioration de certains symptômes du déficit intellectuel chez le sujet âgé.

Aucune preuve n'est à l'appui concernant cette seconde indication. Concernant la claudication, elle aurait démontrée une certaine efficacité tout aussi modeste que celle du naftidrofuryl et du buflomédil. [51].

Des bouffées de chaleur, des troubles gastro-intestinaux, des hémorragies et des réactions d'hypersensibilité sont recensés. On notifie également des douleurs angineuses.

15 – La trimétazidine.

Commercialisée depuis les années 1960, la spécialité VASTAREL® à base de **trimétazidine** a connu différents dosages et différentes indications. Dosée à 1 mg à son début de commercialisation puis à 3 mg, 20 mg et actuellement 35 mg sous forme LP. Au fil des décennies, les propriétés pharmacologiques mentionnées dans son RCP ont évolué, passant par exemple de « l'économie de l'effort myocardique » en 1968, à des « propriétés anti-anoxiques » en 1979, puis à l'action sur le « fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium » en 1989, etc. On a donc attribué à cet inhibiteur calcique, dérivé de la pipérazine, différentes propriétés telles qu'antioxydantes, anti-ischémiques et cytoprotectrices sur le myocarde, sans effet hémodynamique. [66, 75].

Actuellement, il est commercialisé dans les indications suivantes :

- Le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine.
- Le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes.
- Le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

En 2006, grâce à ses indications très larges, plus de 9 millions de boîtes de VASTAREL® ou d'une copie ont été remboursées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour plus de 50 millions d'euros [92].

En dépit de multiples publications largement promues, les données d'évaluation n'ont jamais démontré une efficacité clinique nettement différente de celle d'un placebo dans un domaine ou un autre. Ces quelques essais publiés ne répondent pas aux questions qui se posent en pratique.

Dans le cadre du traitement préventif de la crise d'angor stable, l'évaluation clinique de la trimétazidine n'est pas probante. De plus, il n'est pas démontré que son association à un bêtabloquant en renforce l'action. On dispose actuellement d'anti-angoreux mieux évalués dont l'activité clinique est bien démontrée. [76].

Pour le traitement symptomatique des vertiges ou des acouphènes, les différences versus placebo sont certes statistiquement significatives dans les essais publiés, mais leurs amplitudes en valeur absolue sont si faibles qu'elles font douter d'une véritable traduction clinique utile [62].

La trimétazidine n'a aucune efficacité démontrée dans les baisses d'acuité ou les troubles du champ visuel, qu'ils soient d'origine oculaire ou neurologique [70].

Selon l'avis de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2007, le service médical rendu par VASTAREL® sous ses différentes présentations reste :

- modéré dans le « traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine ».
- faible dans le « traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes ».
- insuffisant dans le « traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ».

L'avis est favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine » et « traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes ». Mais il est défavorable dans l'indication « traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ».

Les effets indésirables de la trimétazidine sont rares mais parmi ceux-ci on peut noter des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et des paresthésies. Des cas de thrombopénies, d'hépatites cytolytiques et de troubles cardiaques sont rapportés. Depuis 2004, des effets indésirables neurologiques lui sont imputés dont des mouvements anormaux : syndromes parkinsoniens, tremblements, troubles de la marche, syndrome des jambes sans repos, mouvements choréiformes associés à des hallucinations. Les syndromes parkinsoniens peuvent être induits ou aggravés par ce médicament. Ils se manifestent par les symptômes habituels de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire tremblements, akinésie, troubles de la marche... Ceux-ci régressent généralement à l'arrêt de la trimétazidine mais des dyskinésies buccofaciales ou un tremblement de repos peuvent être conservés. Ils sont expliqués d'un point de vue chimique par le fait que cette molécule possède un noyau pipéraziné comme la flunarizine. [80, 101, 102].

En l'absence d'efficacité spécifique démontrée de la trimétazidine, que ce soit dans les vertiges et acouphènes, les troubles visuels ou l'angor, il n'est pas justifié d'exposer des patients à de tels effets indésirables. La survenue d'effets extrapyramidaux continue de rendre la balance bénéfices-risques de la trimétazidine défavorable.

La prescription de ce type de médicament peut faire craindre, chez des patients âgés polymédiqués, à l'abandon de traitements réellement utiles, pour continuer la trimétazidine prise à tort pour un médicament important.

16 – Les dérivés de l'ergot de seigle.

Plusieurs anti-ischémiques sont des dérivés de l'ergot de seigle. On trouve la **nicergoline** (SERMION®), la **dihydroergotoxine** (HYDERGINE®, CAPERGYL®), la **dihydroergocryptine** associée à de la caféine (VASOBRAL®) et la **dihydroergocrinostine** associée à de la raubasine (ISKEDYL®). Ils agiraient en augmentant le débit de perfusion tissulaire et l'utilisation cellulaire de l'oxygène et du glucose cependant leur activité dans les déficits cognitifs et neurosensoriels n'a pas été démontrée. De plus, ces dérivés présentent une balance bénéfices-risques défavorable notamment avec la survenue de fibroses de localisations diverses : rétropéritonéale, pleuropulmonaire, péricardique ou valvulaire lors d'un traitement au long cours [72].

17 – Le *Ginkgo biloba*.

Le ***Ginkgo biloba*** (TANAKAN®) est prescrit chez le sujet âgé dans diverses affections dont le point commun est l'origine vasculaire:

- Le traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
- Le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
- Le traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.
- L'amélioration du phénomène de Raynaud.

TANAKAN®, pas plus que ses concurrents, n'a prouvé une action quelconque vis-à-vis des complications cliniques majeures de la maladie artéritique (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et du pronostic vital. L'analyse de son dossier d'évaluation indique que son activité antalgique est plutôt moins bien démontrée que ses concurrents directs. [54].

Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer sont d'une efficacité au mieux modeste et temporaire, au prix d'effets indésirables certains. D'autres pistes sont explorées, y compris le recours à des extraits végétaux. C'est le cas des extraits de *Ginkgo biloba*, commercialisés depuis plusieurs décennies dans le traitement de l'entité clinique mal définie d'« insuffisance vasculaire cérébrale ». Cette entité rassemble un ensemble de symptômes qui, sans preuve, sont attribués à une déficience circulatoire cérébrale. C'est le cas des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, de la confusion, de l'inattention, des étourdissements... Ils sont ainsi présentés comme un traitement symptomatique du déficit cognitif chronique des personnes âgées. [57].

Plusieurs questions se posent :

- Le *Ginkgo biloba* a-t-il une utilité autre que placebothérapeutique chez ces patients ?
- Quels en sont les effets indésirables ?
- Quelle est sa place à côté des traitements symptomatiques existants ?

Une trentaine d'essais comparatifs versus placebo chez des malades atteints de différents types de démence ont été publiés. La plupart de leurs résultats sont discordants. Lorsqu'ils montrent un effet sur la cognition, celui-ci reste faible et n'est pas mis en évidence au-delà de 6 mois. [30].

En ce qui concerne les effets indésirables, quelques observations d'hémorragies (cérébrales, oculaires ou postopératoires) incitent à la prudence, notamment en présence de facteurs de risque d'hémorragie (association à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire...).

Pour résumer, la disparité des résultats enregistrés laisse une frange d'incertitude. Si l'extrait de *Ginkgo biloba* fait mieux qu'un placebo et qu'il ralentit transitoirement la dégradation des fonctions cognitives, c'est de façon très modeste. En pratique, l'extrait de *Ginkgo biloba* apparaît peu ou pas différent d'un placebo dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Son utilisation est temporairement acceptable dans certains contextes, mais en prenant garde au risque hémorragique. [91].

⇒ Les libellés de ces spécialités vasodilatatrices et anti-ischémiques incitent à les prescrire dans pratiquement toutes les situations où il existe un trouble vasculaire d'origine ophtalmologique ou neurologique chez une personne âgée. Pourtant, les références consultées ne font aucun état de l'éventuel intérêt d'un traitement pharmacologique de type « vaso-actif » ou « anti-ischémique », quel qu'il soit, ni dans les troubles visuels, ni dans les troubles auditifs, ni dans les troubles de la circulation sanguine. [71].

En ce qui concerne la claudication intermittente, les médicaments « vaso-actifs » permettent seulement une augmentation modeste du périmètre de marche. [51].

Il faut être conscient de l'apport très limité de telles thérapeutiques médicamenteuses, et tenir compte des effets indésirables mais aussi du coût. Il est important de ne pas poursuivre le traitement si aucun effet bénéfique ne s'est manifesté après une période raisonnable (de l'ordre de 2 à 3 mois).

Dans bon nombre de ces troubles vasculaires, un traitement par un antiagrégant comme l'acide acétylsalicylique et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires tiennent une place importante dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire secondaire.

Des mesures non médicamenteuses telles que l'arrêt du tabagisme et la marche, sont essentielles en cas de troubles vasculaires.

2 – Les veinotoniques.

Beaucoup de ces spécialités sont utilisées depuis plusieurs décennies en phlébologie. Ces préparations contiennent des substances dont on espère qu'elles influencent le tonus veineux et/ou la microcirculation.

Les substances actives contenues dans ces médicaments sont essentiellement des flavonoïdes extraits de différents végétaux : *Citrus* divers, *Ginkgo biloba*, *Ruscus aculeatus*, *Sophora japonica*..., des flavonoïdes produits par hémisynthèse, des anthocyanosides, des dérivés coumariniques. La majorité des spécialités concernées contiennent de la diosmine, les autres renferment selon les cas : esculoside, hespéridine, rutoside, troxérutine, extraits de *Ruscus aculeatus* ou de *Ginkgo biloba*, marron d'Inde, myrtille, vigne rouge seuls ou associés entre eux ou à des vitamines.

21 – Association de citroflavonoïdes (diosmine - hespéridine) : DAFLON® et association d'extrait de *Ruscus aculeatus*, d'hespéridine méthylchalcone et d'acide ascorbique : CYCLO 3 FORT®.

Ces médicaments sont prescrits dans les indications suivantes :

- le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus)
- le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire

Les fortes doses de DAFLON® et de CYCLO 3 FORT® possèdent une activité pharmacodynamique sur divers paramètres de l'hémodynamique veineuse rendant compte d'une augmentation expérimentale du tonus veineux et de la résistance capillaire.

La sensation de jambes lourdes correspond à la plainte la plus fréquente. Sur ce symptôme et les quelques autres qui peuvent l'accompagner (douleurs, crampes nocturnes), DAFLON® et CYCLO 3 FORT® améliorent la symptomatologie (régression ou disparition). Cette amélioration est plus nette au bout de deux mois de traitement que d'un mois.

L'activité des deux phlébotoniques est moins nette sur les signes physiques de l'insuffisance veineuse. En effet, elle serait moindre sur l'œdème vespéral.

Il est difficile de dire si l'une des deux spécialités est plus active que l'autre ou si l'une d'elle présente une spécificité.

Nous ne savons pas si l'administration au long cours de veinotoniques intervient dans l'évolution de l'insuffisance veineuse (en particulier sur le développement des varices) ou de ses complications de type ulcères variqueux ni de leur utilité dans le traitement des troubles trophiques majeurs d'origine veineuse des membres inférieurs (ulcères). De plus, nous n'avons pas connaissance sur la durée conseillée du traitement (plus de un à deux mois) et si la prise doit être continue en dehors de plaintes individuelles particulières.

Dans tous les cas, les traitements médicamenteux se conçoivent « en plus et si besoin » et non pas « à la place » des mesures non médicamenteuses. [48].

La spécialité DAFLON® occasionne très peu d'effets indésirables, on peut noter quelques cas de troubles digestifs banals et de troubles neurovégétatifs, n'obligant pas à l'arrêt du traitement.

La spécialité CYCLO 3 FORT® peut être source de diarrhée chronique réversible à l'arrêt du traitement.

22 – Association *ginkgo biloba* – troxérutine – heptaminol.

Cette association est retrouvée dans la spécialité GINKOR FORT®. Elle est utilisée dans la prise en charge de la maladie veineuse et présenterait une activité supérieure au placebo mais n'apporterait rien de nouveau par rapport à DAFLON® et CYCLO 3 FORT®. Le ginkgo peut occasionner des hémorragies comme nous l'avons vu précédemment. La présence d'heptaminol peut être à l'origine de céphalées ou d'hypertension artérielle, souvent présente chez la personne âgée et provoquer des poussées hypertensives. [49].

23 – Oligomères procyanidoliques.

La spécialité ENDOTELON® est composée de pigments flavoniques et plus précisément **d'oligomères procyanidoliques** extraits des pépins de raisin blanc. Elle est indiquée dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus) comme les spécialités précédemment citées mais également dans le traitement du lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein. Très peu de données sur son efficacité sont disponibles. En l'absence d'efficacité démontrée, le traitement semble être bien toléré excepté quelques troubles digestifs. [50].

24 – Anthocyanosides.

La spécialité DIFRAREL® est une association d'**anthocyanosides** extraits de myrtille et de bêta-carotène. Elle est indiquée dans le traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique mais aussi dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire et également dans le traitement symptomatique d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire. Tout comme les thérapeutiques déjà abordées, cette spécialité n'a pas fait ses preuves. [71].

25 – Rutosides.

La spécialité ESBERIVEN FORT® contenant des **rutosides** paraît avoir un intérêt thérapeutique semblable à celui des autres veinotoniques fortement dosés disponibles sur le marché français, c'est-à-dire un intérêt faible. [58].

En ce qui concerne la crème, la mention « utilisé dans » inscrite dans le libellé des indications officielles confirme l'absence de démonstration.

⇒ Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une diminution temporaire des symptômes subjectifs et de l'œdème. En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé. Il n'existe pas de preuves d'efficacité à long terme.

Il faut tenir compte des doutes concernant l'efficacité d'un tel traitement et de son coût. Des mesures comme porter des bas de contention adaptés, faire régulièrement de l'exercice et éviter les positions assises prolongées restent le traitement de base en cas de problèmes veineux. [79].

3 – Les correcteurs d'hypotension.

Ces médicaments sont proposés dans les hypotensions orthostatiques en agissant sur le système sympathomimétique permettant ainsi une augmentation du débit cardiaque et de la tension artérielle.

On trouve l'**heptaminol** (HEPT-A-MYL®), l'**étilefrine** (EFFORTIL®) et l'association **cafédrine + théoadrénaline** (PRAXINOR®).

La **yohimbine** (YOHIMBINE HOUDE®) ainsi qu'un dérivé de l'ergot de seigle, la **dihydroergotamine** (IKARAN®, SEGLOR®, TAMIK®) peuvent également être utilisés mais ils agissent par un mécanisme différent et sont indiqués lorsque l'hypotension est d'origine iatrogène : induite par les antidépresseurs tricycliques pour la yohimbine et par les neuroleptiques pour la dihydroergotamine.

Pour tous ces médicaments l'activité n'a pas été démontrée. De plus, ceux-ci peuvent exposer à des effets indésirables graves. [16].

L'utilisation d'**heptaminol** peut conduire à la survenue de tachycardie.

La **spécialité PRAXINOR®**, par exemple, peut occasionner des événements cardiovasculaires du type hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux ou hémorragies cérébrales. Elle semble également être impliquée dans des phénomènes de dépendance et d'abus. [97].

En ce qui concerne la **dihydroergotamine**, elle peut engendrer une accoutumance, un risque d'ergotisme, des céphalées chroniques lors d'un usage prolongé et même des fibroses [95].

Quant à la **yohimbine**, elle expose à une élévation de la pression artérielle, à des effets indésirables neurologiques (nervosité, insomnie) et digestifs [130].

Une autre substance, la **midodrine**, principe actif de la spécialité GUTRON®, est indiquée dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives de type maladie de Parkinson.

Il s'agit d'un sympathomimétique stimulant les récepteurs alpha-1 présents notamment au niveau des vaisseaux (veines, artères y compris artères coronaires), de la vessie, de l'urètre et des muscles pilomoteurs expliquant ainsi son efficacité thérapeutique mais également ses principaux effets indésirables. Ces derniers sont essentiellement des paresthésies (impressions de picotements au niveau du cuir chevelu et chair de poule), des sensations de tête lourde, des envies impérieuses d'uriner, des palpitations et des troubles digestifs. Mais le problème majeur est la survenue d'une hypertension artérielle en position couchée qui nécessite une surveillance particulière et une répartition des prises au cours de la journée et éloignées du coucher.

En somme, la midodrine est à réserver au traitement de l'hypotension orthostatique sévère, en complément de moyens non médicamenteux (bas de contention, régime salé...). [55, 96].

4 – Les antiagrégants plaquettaires.

41 – Le dipyridamole.

Le **dipyridamole** est disponible sur le marché depuis de nombreuses années à travers différentes spécialités (CLERIDIUM®, PERSANTINE®) et différentes indications associé ou non à l'acide acétylsalicylique.

Les preuves d'efficacité du dipyridamole en monothérapie dans la prévention cardiovasculaire sont faibles que ce soit dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral ischémique, de l'infarctus du myocarde ou en cas de prothèse valvulaire.

Il n'a pas non plus d'effet symptomatique anti-angoreux démontré malgré ses propriétés coronaro-dilatatrices mises en évidence lors d'une utilisation par voie parentérale.

Sa tolérance est acceptable, les principaux effets indésirables sont des céphalées, des troubles digestifs ainsi qu'une hypotension orthostatique. [20].

D'autre part, le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou de saignements majeurs est augmenté lors de son utilisation [120].

Des médicaments comme l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel ou les antivitamines K ont fait leurs preuves dans ces domaines et l'utilisation du dipyridamole n'est plus du tout justifiée à l'heure actuelle même en association à l'acide acétylsalicylique.

42 – L'acétylsalicylate de lysine.

La spécialité KARDEGIC© contenant de l'**acétylsalicylate de lysine** est très souvent prescrite chez le sujet âgé.

421 – En prévention primaire :

Chez des adultes âgés de plus de 65 ans sans antécédent cardiovasculaire, l'aspirine ne diminue ni la mortalité globale, ni la mortalité cardiovasculaire. En revanche, le risque hémorragique lié à l'aspirine est accru par rapport aux adultes plus jeunes, notamment en cas de lésion digestive et lors de certaines interactions médicamenteuses.

La balance bénéfices-risques d'une prévention primaire cardiovasculaire par l'aspirine est donc incertaine chez les personnes âgées.

422 – En prévention secondaire :

L'efficacité de l'aspirine est démontrée pour la prévention des thromboses artérielles chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé, notamment les patients ayant un antécédent de thrombose artérielle.

Il est vraisemblable que l'efficacité préventive de l'aspirine augmente avec l'importance du risque cardiovasculaire mais cet avantage est parfois contrebalancé par une augmentation du risque hémorragique qu'il ne faut pas négliger en fonction des antécédents du patient et ceci malgré les faibles doses utilisées. **Elle reste l'antiagrégant plaquettaire de premier choix.** [116].

43 – La ticlopidine.

Dans la prévention des accidents ischémiques artériels en cas de claudication intermittente ou d'antécédent vasculaire cérébral, la **ticlopidine** (TICLID®) a perdu tout intérêt en deuxième intention pour les patients intolérants à l'aspirine. Si celle-ci présente un avantage modéré en terme d'efficacité par rapport à l'aspirine, c'est au prix d'un risque d'effets indésirables graves en particulier hématologiques nécessitant une surveillance contraignante. Un autre antiagrégant plaquettaire chimiquement proche de la ticlopidine, le clopidogrel (PLAVIX®) présente une efficacité comparable dans la prévention cardiovasculaire et n'occasionne apparemment pas d'effets indésirables graves. De ce fait, la ticlopidine a perdu sa raison d'être en pratique courante. [61].

5 – Les anticoagulants.

La fréquence des pathologies relevant d'un traitement anticoagulant est particulièrement élevée chez les personnes âgées de plus de 75 ans (maladie veineuse thromboembolique, fibrillation auriculaire). C'est également dans cette population que le risque de complications hémorragiques est le plus important. L'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant peut alors aboutir à une surestimation du risque hémorragique, avec pour conséquence une sous utilisation du traitement anticoagulant dans certaines pathologies comme la fibrillation auriculaire. [27].

Il est raisonnable de penser que l'âge en soi ou l'altération des fonctions cognitives ne doit pas constituer une contre-indication à l'utilisation des AVK. Il peut même paraître contradictoire notamment en cas de fibrillation auriculaire car ce trouble du rythme est un facteur de risque de démence vasculaire et de maladie d'Alzheimer. Le risque de chutes ne doit pas exclure une prescription.

Cependant, du fait d'une plus grande sensibilité de la personne âgée, l'utilisation d'**héparine non fractionnée** (HNF), d'**héparine de bas poids moléculaire** (HBPM), de **fondaparinux** (ARIXTRA®) et d'**anti-vitamine K** nécessite des précautions particulières.

Tout d'abord, l'évaluation globale du patient prend en compte les comorbidités, les polymédications, l'état des fonctions supérieures, l'état nutritionnel, la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne ainsi que l'environnement socio-affectif.

Il convient d'effectuer un bilan biologique avant l'instauration du traitement (numération formule sanguine, bilan d'hémostase, ionogramme, évaluation de la fonction rénale) qui permettra de choisir quel type d'héparine utiliser. Une fois le traitement instauré, un dosage régulier de l'activité anti-Xa ou du TCA est alors indispensable pour éviter un phénomène d'accumulation source d'hémorragie et il faut également limiter la prescription à 10 jours maximum. La kaliémie ainsi que le nombre de plaquettes doivent également être surveillés. Dans le cas d'une prescription d'AVK, le suivi régulier de l'INR est très important.

Un certain nombre de facteurs de risque hémorragique sont bien connus et doivent être repérés avant et pendant le traitement notamment une association avec des AINS, les ISRS, le ginkgo ou autres anticoagulants.

En cas d'insuffisance rénale, l'héparine non fractionnée est à privilégier. [122].

6 – Les hypolipémiants : Statines.

Avec l'avancée en âge, l'incidence et la prévalence des maladies cardiaques et artérielles augmentent. Ainsi, les statines sont devenues l'un des premiers postes budgétaires en France tant leur champ de prescription s'est élargi depuis ces dernières années [126].

La question des statines n'est pas évoquée dans la liste de Laroche étant donné que ces thérapeutiques ne correspondent pas à des médicaments inappropriés mais différents arguments d'ordre conceptuel, épidémiologique et économique ainsi que la fréquence des polypathologies ont conduit à limiter la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie chez la personne âgée [126].

Plusieurs questions se posent chez la personne âgée: le cholestérol total (et ses fractions lipidiques) reste-t-il corrélé à un risque vasculaire accru ? Un traitement hypolipémiant doit-il être poursuivi voire prescrit, et de quelle façon, chez le sujet âgé afin d'avoir le meilleur bénéfice/risque ?

Les personnes âgées ont longtemps été délaissées par les grands essais thérapeutiques ayant démontré l'intérêt des statines dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire alors qu'elles sont pourtant les plus fréquemment concernées par ces affections. Il n'est pas certain que l'on puisse extrapoler après 80 ans les résultats des études menées chez les adultes plus jeunes. Les données concernant les lipides chez le sujet âgé sont donc peu abondantes. [25].

La prévention cardiovasculaire, en général, ne doit s'envisager qu'à la condition que l'éventuel traitement proposé réduise l'incidence des accidents coronariens et cérébro-vasculaires ainsi que des décès chez le sujet âgé, il faut aussi que le traitement préserve une qualité de vie suffisante, sans accroître les risques de manifestations indésirables iatrogènes.

Les effets bénéfiques des statines commencent à apparaître après six mois de traitement et deviennent nets après un à deux ans. Il faut donc tenir compte de l'espérance de vie.

L'indication d'une statine ne peut être considérée dans la population âgée (> 70 ans), et *a fortiori* très âgée (> 85 ans), qu'en tenant compte de l'ensemble de ces éléments de décision.

En prévention primaire, chez le sujet âgé, les recommandations conseillent de poursuivre un traitement déjà entrepris s'il est bien toléré, s'il n'y a pas de pathologie non vasculaire réduisant notamment l'espérance de vie et si les facteurs de risque sont nombreux. Elles déconseillent de débuter un traitement après 80 ans. [25].

En prévention secondaire, chez le sujet âgé, les recommandations conseillent d'appliquer les mêmes règles de prise en charge que chez le sujet plus jeune.

Au grand âge, il est souhaitable de s'inscrire dans une prévention tertiaire, c'est-à-dire de ralentir le déclin fonctionnel par des actions préventives.

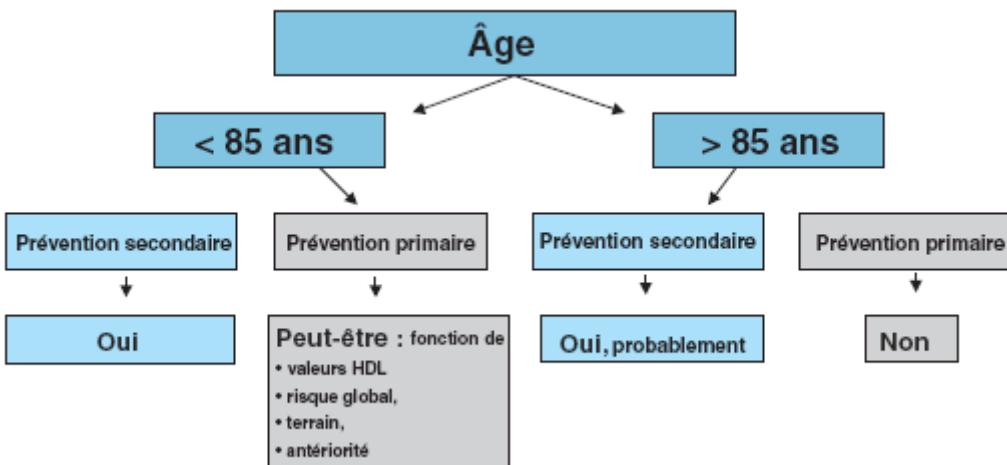


Tableau 2 : Algorithme de prise en charge des taux élevés de cholestérol sanguin après 70 ans.
[25]

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les statines sont les troubles digestifs, l'asthénie, les douleurs localisées et les céphalées. Les troubles musculaires sont rares mais peuvent conduire à une rhabdomyolyse plus fréquente chez la personne âgée [89]. Actuellement, il n'existe pas de différence tangible de risque musculaire entre les différentes statines commercialisées [123]. Des neuropathies périphériques sont également notifiées [87]. Quelques effets secondaires d'allure psychiatrique sont parfois recensés, notamment les problèmes d'insomnie, de dépression ou encore des troubles cognitifs [29]. Sachant que les personnes âgées sont souvent traitées pour ces problèmes, il convient de s'assurer qu'ils ne soient pas l'expression d'effet indésirable provoqué par une statine.

En ce qui concerne l'**atorvastatine** (TAHOR®), elle ne paraît pas plus efficace que la simvastatine ou la pravastatine à doses équivalentes [83]. De plus, elle est métabolisée par le cytochrome P450 tout comme la simvastatine exposant ainsi à un risque d'interactions pharmacocinétiques [123].

La **rosuvastatine** (CRESTOR®) est la statine la plus récente pour laquelle nous possédons le moins de recul. Elle est partiellement métabolisée par le cytochrome P450. La balance bénéfice-risque de ce traitement en prévention primaire chez un patient à risque peu élevé est incertaine, des effets indésirables étant rapportés, dont une incidence accrue de diabète [123].

En pratique, mieux vaut prescrire les statines les mieux évaluées cliniquement, c'est-à-dire la **simvastatine** (LODALES®, ZOCOR®) et la **pravastatine** (ELISOR®, VASTEN®) sachant que cette dernière expose à moins d'interactions [83].

Actuellement, aucune étude randomisée d'intervention ne permet d'affirmer qu'il faut instaurer un traitement par statines chez le patient de plus de 80 ans pour prévenir la mortalité et la morbidité cardiaque et neuro-vasculaire.

Les résultats semblent être en accord avec la protection rapportée dans la population générale non âgée, même si certaines discordances ont parfois été notées.

Enfin, rien ne permet non plus d'affirmer que, pour des patients sous statines au long cours, en prévention primaire et surtout secondaire, il soit justifié d'arrêter ces médicaments dès que les patients dépassent 80 ans. Nous manquons de références objectives que seules des études randomisées réalisées sur ces groupes sélectionnés permettront d'obtenir, espérons-le, dans un avenir proche. [47].

III – Système nerveux.

1 – Les psychotropes.

La consommation de psychotropes est importante chez les sujets de plus de 60 ans. Une douleur non traitée chez un sujet âgé peut être à l'origine d'une dépression, d'une anxiété, d'un isolement social, d'une dégradation du sommeil et de la mobilité. C'est ainsi que certaines agitations ou agressivités manifestées par des personnes âgées à altération cognitive sont traitées à tort par un médicament psychotrope alors que le traitement adapté serait un médicament antalgique. [85].

Les psychotropes sont des médicaments efficaces. Leur problème majeur repose sur la survenue d'effets indésirables relativement fréquents. En effet, ils présentent des propriétés anticholinergiques qui sont accentuées chez la personne âgée. Le potentiel anticholinergique est plus ou moins élevé selon les substances. L'annexe n°3 regroupe de nombreux médicaments disponibles à travers diverses classes thérapeutiques, ceux-ci sont classés selon leur potentiel anticholinergique [12].

11 – Les anxiolytiques et hypnotiques.

❖ Les benzodiazépines sont très largement prescrites en gériatrie. Elles sont utilisées à visée anxiolytique ou hypnotique.

Le sujet âgé est à la fois plus sensible et plus exposé que le sujet jeune à toute la série d'effets indésirables imputables aux benzodiazépines. Il consomme habituellement des hypnotiques durant de longues périodes et s'expose ainsi à des déficits des fonctions motrices et cognitives, à des états confusionnels, à des troubles de l'humeur, à une insomnie réactionnelle, à des accidents de sevrage ainsi qu'à des chutes pouvant occasionner des fractures du col du fémur. Les benzodiazépines diminuent la quantité de sommeil paradoxal et donc la qualité du sommeil. L'amnésie antérograde ainsi que les réactions paradoxales, telles qu'agitation, confusion et comportement agressif, peuvent parfois survenir chez la personne âgée et plus particulièrement en cas d'atteinte cérébrale organique.

Après quelques semaines d'utilisation, les anxiolytiques et les hypnotiques tendent à perdre leurs propriétés alors que les effets indésirables croissent en fréquence et en gravité avec l'âge, on tend à les négliger, à les méconnaître ou à les ignorer chez le sujet âgé. Une accoutumance se développe et incite à augmenter progressivement la dose. La dépendance psychique et physique s'établit après une à deux semaines de traitement.

Les benzodiazépines à longue durée d'action (≥ 20 heures) ne sont pas recommandées chez la personne âgée à cause du risque d'accumulation majorant les effets indésirables (sommolence, chute). Parmi celles-ci, on trouve entre autres le **bromazépam** (LEXOMIL®), le **diazépam** (VALIUM®), le **clobazam** (URBANYL®), le **prazépam** (LYSANXIA®), le **clorazépate dipotassique** (TRANXENE®)...[130].

Les médicaments apparentés aux benzodiazépines : **zolpidem** (STILNOX®) et **zopiclone** (IMOVANE®) ne sont pas plus efficaces que les benzodiazépines à courte durée d'action (même problème de dépendance, mêmes effets indésirables).

Parmi les benzodiazépines à durée d'action courte et intermédiaire, on trouve l'**oxazepam** (SERESTA®), l'**alprazolam** (XANAX®), le **lorazépam** (TEMESTA®), le **loprazolam** (HAVLANE®)...[130].

Il faut savoir que les benzodiazépines s'opposent aux médicaments de la maladie d'Alzheimer.

Si une benzodiazépine ou une substance apparentée doit être prescrite, il est préférable d'utiliser une demi-vie courte ou intermédiaire. La dose prescrite doit être inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune selon les recommandations de l'équipe de Laroche [38].

Il est recommandé de limiter les prescriptions de benzodiazépines à de courtes périodes (un mois dans une indication hypnotique, trois mois dans une indication anxiolytique maximum) après avoir envisager d'autres alternatives, rappeler les conseils d'hygiène de sommeil et éliminer certaines causes d'insomnie et d'anxiété.

Lors d'une utilisation prolongée, les benzodiazépines doivent être arrêtées progressivement et il faut vérifier au préalable la présence éventuelle d'un trouble dépressif ou anxieux et de le traiter afin d'augmenter les chances d'un sevrage réussi. [16].

❖ La **buspirone** (BUSPAR®) semble efficace sur l'anxiété mais avec un début d'action lent de l'ordre de quelques semaines. Elle occasionne moins de sédation et de dépendance que les benzodiazépines. Elle expose à un risque d'augmentation de la pression artérielle, à des effets indésirables extrapyramidaux ainsi qu'à un risque de survenue de syndrome sérotoninergique. De plus, son métabolisme par le cytochrome P450 peut être source d'effets indésirables dose-dépendants ou d'une efficacité moindre. [123]

❖ Le **méprobamate** (EQUANIL®) est un sédatif, un hypnotique et un relaxant musculaire. Sa balance bénéfice-risque est défavorable du fait de son profil d'effets indésirables. En effet, une surdose peut exposer à une somnolence, un coma, une défaillance respiratoire ou à une insuffisance circulatoire pouvant être mortelle. De plus, son effet inducteur enzymatique l'implique dans de nombreuses interactions [123].

❖ A noter que d'autres substances sont utilisées à visée hypnotique, il s'agit de la **doxylamine** (DONORMYL®), l'**alimémazine** (THERALENE®) et l'**acéprométazine en association avec du méprobamate** (MEPRONIZINE®) ou **avec du clorazépate** (NOCTRAN®). Selon Laroche, ces médicaments ne devraient pas être utilisés chez le sujet âgé en raison de leurs propriétés anticholinergiques et de leurs effets négatifs sur la cognition. Leur alternative repose sur la prescription d'une benzodiazépine selon les conditions vues précédemment. [38].

12 – Les antidépresseurs.

L'efficacité des antidépresseurs est largement surestimée. En fait, ils ne seraient efficaces que dans les formes graves de dépression.

❖ Les **antidépresseurs tricycliques** provoquent essentiellement des effets indésirables anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles visuels, confusion). Leur action anti-noradrénnergique peut entraîner des chutes par un mécanisme d'hypotension orthostatique. Des effets cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, arythmie) peuvent également survenir. L'**amitriptyline** (LAROXYL®) est également responsable de somnolence par son effet antihistaminique.

❖ La **mirtazapine** (NORSET®) et la **miansérine** (ATHYMIL®) sont des **antidépresseurs tétracycliques** d'efficacité comparable à celle des tricycliques mais sans effets anticholinergiques (ou faibles) ni toxicité cardiaque. Elles sont très sédatives et peuvent provoquer un effet indésirable grave : l'agranulocytose.

Cette propriété sédative est intéressante en cas de dépression associée à de l'anxiété ou des troubles du sommeil. La dose principale ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. [16].

❖ Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** peuvent provoquer une hyponatrémie chez la personne âgée, plus fréquente qu'avec les autres antidépresseurs ou neuroleptiques. Cette hyponatrémie est majorée lorsque le traitement comporte des médicaments hyponatrémiants de type AINS, diurétiques ou sulfamides hypoglycémiants [123]. Ils peuvent également entraîner des hémorragies gastro-intestinales. Un comportement agressif peut parfois être observé à l'instauration du traitement, à son arrêt ou lors d'un changement de dosage. L'association avec d'autres médicaments peut engendrer un syndrome sérotoninergique (fièvre, hyperhidrose, hyperactivité, nervosité, myoclonies). Un risque accru de fractures ostéoporotiques est également recensé ainsi que des manifestations extrapyramidales.

Des interactions avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 ne doivent pas être négligées. En effet, la **fluoxétine** (PROZAC®) est un inhibiteur puissant et a une demi-vie longue (plus de 7 jours), elle est donc à éviter ; la **paroxétine** (DEROXAT®) est également un inhibiteur puissant mais sa demi-vie est courte (24 heures).

Le citalopram (SEROPRAM®) et la sertraline (ZOLOFT®) sont les mieux évalués chez la personne âgée et ne présentent qu'un très faible effet inhibiteur enzymatique, il en est de même pour l'escitalopram (SEROPLEX®). [16].

❖ Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** peuvent accroître la tension artérielle par effet noradrénnergique, la prudence s'impose en cas de pathologie cardiaque. Ils sont donc susceptibles de provoquer des crises hypertensives lorsqu'ils sont associés avec un médicament sympathomimétique de type amphétaminique ou décongestionnant nasal [123]. Des effets cardiovasculaires sont également recensés. Parmi ces médicaments, nous trouvons le **milnacipran** (IXEL®) ainsi que la **venlafaxine** (EFFEXOR®) qui serait d'une efficacité à peine supérieure à celle des ISRS. Quant à la **duloxétine** (CYMBALTA®), indiquée dans la dépression, le traitement des douleurs neuropathiques ou l'incontinence urinaire d'effort, elle est responsable de nombreux effets

décrits avec les autres antidépresseurs sérotoninergiques (hémorragies, hyponatrémie) et il convient d'y ajouter le risque hépatique ainsi que des troubles atropiniques (sécheresse buccale) ; de plus, le risque d'interactions médicamenteuses est élevé. Ce type d'antidépresseurs n'est donc pas conseillé en première intention. [82].

Ces antidépresseurs sérotoninergiques sont peu sédatifs voire légèrement stimulants. Ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie.

❖ La **tianeptine** (STABLON®) est commercialisée comme antidépresseur mais ses effets pharmacologiques et ses interactions médicamenteuses ne sont pas bien connus. En ce qui concerne ses effets indésirables, des atteintes hépatiques et des acnés sévères sont notifiés. De plus, des cas de toxicomanie à la tianeptine sont rapportés [123].

Selon Laroche et ses collaborateurs, si les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) semblent plus efficaces que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sur certaines dépressions, ils doivent être utilisés en deuxième intention chez les personnes âgées en raison d'un rapport bénéfice/risque moins favorable [38].

Selon le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, les tricycliques sont à privilégier en cas de maladie de Parkinson, de traitement combiné avec un AINS ou un antécédent d'hémorragie gastro-intestinale. En revanche, les pathologies cardiaques sont une contre-indication à ce type d'antidépresseur. [16].

Cependant, le choix d'un antidépresseur doit être individualisé et adapté à chaque patient.

13 – Les neuroleptiques.

En gériatrie, les neuroleptiques sont utilisés pour atténuer des troubles du comportement tels que l'agressivité ou l'agitation, liés à une démence. Dans cette situation, les neuroleptiques sont pourtant peu efficaces et peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables liés à un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux notamment une sédation, des effets extrapyramidaux, des atteintes musculaires, des hypotensions artérielles, des troubles de la régulation thermique, des convulsions, des symptômes atropiniques, des allongements de l'intervalle QT et des troubles du rythme ventriculaire graves...

Ces effets indésirables cumulés peuvent être à l'origine de l'apparition de troubles de la déglutition provoqués à la fois par l'effet sédatif, les dyskinésies, l'effet atropinique source de sécheresse buccale ou l'effet alpha-2-bloquant source de sialorrhées. Les conséquences chez le patient âgé ne sont pas négligeables : cachexie, déshydratation, sensation d'étouffement, asphyxie, fausse route pouvant aboutir à une pneumonie mortelle. [121].

Parfois, ces médicaments contribuent eux-mêmes à précipiter une confusion, à agraver une démence, à accélérer le déclin cognitif, à augmenter le risque de chute et l'incontinence, à agraver la dégradation des performances motrices.

Selon Laroche et son équipe, les neuroleptiques phénothiaziniques seraient à utiliser en seconde intention. En première intention, ils préconisent d'utiliser les atypiques [38]. Cependant, suite à différentes études menées, il en ressort que le traitement par un neuroleptique qu'il soit classique ou atypique augmente le risque de mortalité et particulièrement chez les patients âgés déments [113].

En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques comme la **rispéridone** (RISPERDAL®), le profil d'effets indésirables est similaire à celui des autres neuroleptiques comme l'**halopéridol** (HALDOL®). Ils ne présentent pas d'avantage en ce qui concerne leurs effets sur le délire et les hallucinations, mais ils provoqueraient moins d'effets extrapyramidaux. Toutefois, ils semblent occasionner plus de prises de poids, d'hyperglycémies et de diabètes.

De plus, avec la rispéridone, un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux et de décès de cause cardiovasculaire a été mis en évidence.

En raison du risque de survenue d'agranulocytose et de problèmes cardiaques, la **clozapine** (LEPONEX®) ne peut être utilisée que chez les patients résistants aux autres antipsychotiques. Par mesure de prudence, on utilise le moins possible les antipsychotiques chez les personnes âgées démentes. [106].

Il est donc préférable d'utiliser cette classe thérapeutique en dernière intention après une prise en charge comportementale et après avoir éliminé toute cause somatique telle que la douleur. Néanmoins, dans certaines situations difficiles (troubles du comportement dans la démence), le traitement par neuroleptique est envisageable à condition de mettre en balance les avantages et les inconvénients, de rechercher la posologie minimale efficace et de ré-analyser régulièrement les bénéfices du traitement pour le patient. Celui-ci doit être débuté à très faible dose avec une augmentation progressive en fonction de la réponse clinique et sur une durée la plus courte possible. En l'absence d'efficacité, le neuroleptique doit être arrêté sans attendre. En cas d'amélioration des troubles du comportement, l'antipsychotique peut être progressivement diminué, en concertation avec les personnes soignantes, sur une période de 6 à 12 semaines. L'équipe médicale doit garder à l'esprit que les effets indésirables sont nombreux et peuvent contribuer rapidement à la dégradation de l'état clinique du patient.

2 – Médicaments utilisés dans le traitement de la démence.

Différentes classes thérapeutiques sont disponibles dans le traitement de la démence et notamment de la maladie d'Alzheimer. Elles ne sont pas évoquées dans le travail de Laroche mais nous allons les aborder ici car il s'agit de thérapeutiques spécifiques à la personne âgée et qui sont fortement prescrites.

21 – Les anticholinestérasiques.

Les médicaments anticholinestérasiques inhibent les cholinestérases, enzymes qui sont à l'origine de la dégradation de l'acétylcholine. Cet effet est recherché dans la maladie d'Alzheimer car le déclin cognitif apparaît, en partie, corrélé au déclin de l'activité cholinergique cérébrale. Il existe plusieurs anticholinestérasiques prescrits dans cette indication. Différentes spécialités d'efficacité comparable sont utilisées : le **donepezil** (ARICEPT®), la **galantamine** (REMINYL®) et la **rivastigmine** (EXELON®).

Ces médicaments montrent un effet favorable modéré sur la détérioration des fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère. On ne sait pas prédire quels sont les patients qui répondront au traitement. Ils sont donc peu efficaces pour freiner le déclin des fonctions.

De plus, ils possèdent de nombreux effets indésirables essentiellement cholinergiques. On note des effets digestifs fréquents et dose-dépendants. Il s'agit de nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales et dyspepsie. Le fait d'introduire progressivement le médicament à dose croissante vise à les prévenir. Des effets neurologiques sont également recensés et principalement des sensations vertigineuses, des tremblements, des céphalées, des somnolences et des insomnies. Des cas de symptômes extrapyramidaux, de convulsions, de dépressions, d'hallucinations, d'agitations, de comportements agressifs et de confusions sont également notifiés. Dans le cas d'une aggravation de symptômes parkinsoniens, mieux vaut arrêter l'anticholinestérasique et privilégier le traitement de la maladie de Parkinson. Parmi les effets cholinergiques, des troubles de la thermorégulation à l'origine de déshydratation ainsi que des cas d'incontinence urinaire sont fréquents. D'autre part, des effets cardiaques ont été rapportés pouvant aboutir à un décès (bradycardie, insuffisance cardiaque).

L'utilisation concomitante d'un neuroleptique augmente tous ces risques en particulier celui de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) [123].

A noter, les dispositifs transdermiques à base de rivastigmine (EXELON®) peuvent exposer certains patients à des surdoses parfois mortelles [125].

Du côté interactions médicamenteuses, une association est illogique, il s'agit de l'association d'un anticholinestérasique avec un médicament atropinique qui s'oppose à cet effet cholinergique entraînant ainsi un antagonisme d'effets pharmacologiques. Parmi ces médicaments, on retrouve certains antiparkinsoniens atropiniques ainsi que ceux destinés au traitement de l'incontinence urinaire. Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des atropiniques et ceux-ci contribuent à aggraver un déficit cognitif que l'on tente de traiter par un anticholinestérasique.

Le donepezil et la galantamine ont un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450. En revanche, la rivastigmine est métabolisée essentiellement par des cholinestérases et se lie peu au cytochrome P450, elle expose ainsi à un risque moindre d'interactions médicamenteuses. Le donepezil et la galantamine sont accumulés en présence de médicaments cardiovasculaires (amiodarone, diltiazem, vérapamil), la plupart des macrolides, les antifongiques azolés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ainsi que certains neuroleptiques comme l'halopéridol. Ces différents médicaments prescrits chez la personne âgée augmentent ainsi les effets indésirables de deux anticholinestérasiques [77].

22 – La mémantine.

La **mémantine** (EBIXA®) n'appartient pas au groupe des anticholinestérasiques. Elle est proposée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer. Avec ce médicament, un bénéfice limité et temporaire a été observé sur les fonctions cognitives. C'est un dérivé de l'amantadine, un agoniste dopaminergique faible avec des effets atropiniques. Lorsqu'elle est associée, elle expose à des additions d'effets neuropsychiques, dopaminergiques, atropiniques, convulsivants. Les principaux effets rapportés sont des hallucinations, des sensations vertigineuses, des céphalées, une fatigue ou une confusion. Le risque de convulsions est également augmenté. Plus récemment, la survenue de plusieurs cas d'insuffisance cardiaque ne joue pas en sa faveur [78, 105].

Dans la maladie d'Alzheimer, les anticholinestérasiques et la mémantine n'ont qu'une efficacité relative, partielle et temporaire de quelques mois, chez seulement environ 10 % des patients, au prix d'effets indésirables fréquents et parfois graves. En l'absence de traitement satisfaisant, d'autres approches thérapeutiques médicamenteuses sont recherchées, c'est le cas notamment des extraits de *Ginkgo biloba*, alternative à moindre risque (cf partie vasodilatateurs). [91].

La prise en charge sociale et humaine demeure primordiale.

3 – Les antiparkinsoniens.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques de type **bipéridène** (AKINETON®), **trihexyphénidyle** (ARTANE®) ou **tropatépine** (LEPTICUR®) sont à éviter chez le sujet âgé en raison de leurs effets atropiniques [123].

Le **piribédil** (TRIVASTAL®) est rangé parmi les agonistes dopaminergiques, mais son intérêt thérapeutique n'est pas démontré. Aucune interaction spécifique n'est décrite avec ce médicament [123].

Les balances bénéfices-risques du **pergolide** (CELANCE®) et de la **tolcapone** (TASMAR®) sont défavorables dans la maladie de Parkinson, notamment en raison de risques de valvulopathies cardiaques avec le pergolide et d'atteintes hépatiques graves avec la tolcapone [114].

4 – Les antiépileptiques.

Tous les antiépileptiques ont des effets indésirables potentiellement graves. De plus, ils sont nombreux à posséder un effet inducteur enzymatique. La décision d'instaurer un traitement antiépileptique de longue durée ne doit être prise que si le diagnostic d'épilepsie est bien établi.

Certains antiépileptiques sont aussi utilisés dans les neuropathies et autres douleurs chroniques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline), dans les troubles de l'humeur (carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate) ainsi que dans le traitement préventif de la migraine (acide valproïque, valproate, topiramate) [16].

Chez le patient âgé, insuffisant rénal et polymédiqué, la **carbamazépine** (TEGRETOL®), l'**oxcarbazépine** (TRILEPTAL®) et la **lamotrigine** (LAMICTAL®) sont susceptibles d'induire une hyponatrémie aux conséquences cliniques graves telles que convulsions et coma [123].

La spécialité MYSOLINE® composée de **primidone** présente un SMR faible. En effet, la primidone se dégrade principalement en phénobarbital avec les interactions médicamenteuses et les principaux effets qui en découlent. [73].

5 – Les antivertigineux.

La **bétahistine** (LECTIL®, SERC®), analogue de l'histamine, est le seul médicament qui soit enregistré pour le traitement de la maladie de Ménière. Quelques études, dont certaines de courte durée (< 3 mois) ont montré un effet favorable sur les vertiges et les acouphènes mais aucune étude n'a montré un effet favorable sur la perte auditive. Dans des études de plus longue durée (> 3 mois), aucun effet sur les vertiges, la perte auditive ou les acouphènes n'a été observé. La bétahistine est toutefois bien tolérée, les céphalées étant l'effet indésirable le plus fréquent. [16].

L'**acétyl leucine** (TANGANIL®) est un antivertigineux de mécanisme d'action inconnu qui présente très peu d'effets indésirables connus. [56].

Des médicaments tels que la **flunarizine** (SIBELIUM®) ou le **piracétam** (GABACET®, NOOTROPYL®) sont parfois proposés, sans preuves réelles, dans d'autres formes de vertiges que la maladie de Ménière. Ils sont parfois aussi utilisés dans la maladie de Ménière, mais leur bénéfice incertain est à mettre en balance avec les effets indésirables potentiels comme par exemple l'apparition d'une dépression et de parkinsonisme avec la cinnarizine et la flunarizine, ou d'une dépression avec le piracétam. [16].

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges. En fonction de l'évolution et de l'efficacité du traitement médical, une rééducation vestibulaire peut être un adjuvant utile au traitement médical. [19].

6 – Les psychostimulants.

L'**adrafinil** (OLMIFON®) est indiqué dans les troubles de la vigilance et de l'attention ainsi que dans le ralentissement idéo-moteur chez le sujet âgé. C'est un psychostimulant non amphétaminique. L'activité psychotonique est peu différente d'un placebo. Il n'occasionne pas de dépendance psychique ou physique. Les effets indésirables principaux sont neuropsychiques (agressivité, agitation, confusion, mouvements involontaires). Des gastralgies, des céphalées et des éruptions cutanées sont également notifiées. [52].

Chez la personne âgée, le **piracétam** (NOOTROPYL®) peut être utilisé dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) ainsi que dans l'amélioration symptomatique des vertiges. Il n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées ni à réduire la morbi-mortalité de ces patients. Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM. [16].

7 – Les antimigraineux.

Dans le traitement de fond de la migraine, la place exacte de l'**ergotamine** (GYNERGENE-CAFEINE®) et de la **dihydroergotamine** (IKARAN®, SEGLOR®) n'est pas claire étant donné que les études disponibles sont de qualité méthodologique insuffisante. L'absorption de l'ergotamine après administration orale est faible. Elle peut être améliorée en l'administrant par voie rectale ou en l'associant à de la caféine. Dans des essais cliniques, la dihydroergotamine administrée sous forme de solution nasale est plus efficace qu'un placebo, c'est pourquoi les dérivés de l'ergot de seigle ont surtout une place en cas de crises migraineuses prolongées ou chez des patients chez qui les céphalées réapparaissent rapidement après un traitement par un triptan. [95].

L'efficacité prophylactique de la **flunarizine** (SIBELIUM®) et des antisérotoninergiques (**pizotifène** (SANMIGRAN®), **méthysergide** (DESERNIL®)) a été démontrée dans des études cliniques. En effet, la survenue de crises migraineuses est moins fréquente. Cependant, l'utilisation de ces traitements donne souvent lieu à des effets indésirables (parfois graves).

La **flunarizine**, neuroleptique caché, peut exposer à la survenue de troubles extrapyramidaux. Le **pizotifène** induit de la somnolence et une prise de poids. Le **méthysergide** a des effets indésirables potentiels graves (fibrose rétropéritonéale, vasoconstriction des artères principales et secondaires). [16].

L'**oxétorone** (NOCERTONE®) peut induire une somnolence assez fréquente, une diarrhée sévère ou des troubles allergiques [130].

Ces traitements ne sont à envisager qu'en dernier recours.

IV – Système gastro-intestinal.

1 – Médicaments de la pathologie gastrique et intestinale.

11 – Les antihistaminiques H2.

Les spécialités à base de **famotidine** (PEPDINE®), de **nizatidine** (NIZAXID®), de **ranitidine** (AZANTAC®) et de **cimétidine** (TAGAMET®) ont désormais une place réduite dans le traitement des oesophagites ou des ulcères gastroduodénaux. En effet, les antihistaminiques H2 ont laissé leur place aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) d'une efficacité supérieure et surtout ayant moins d'interactions médicamenteuses. [16, 38, 109]. Cependant, ces derniers augmentent le risque de fracture de la hanche lors d'une consommation au long cours [123].

12 – Les pansements gastro-intestinaux et topiques antiacides.

Les **alginates**, les **silicates** et les **argiles** sont utilisés dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections gastroduodénales et coliques ainsi que dans les diarrhées. Ils ne présentent pas ou très peu d'effets indésirables.

Les **sels d'aluminium** réagissent lentement avec l'acide chlorhydrique dans l'estomac pour former du chlorure d'aluminium soluble. L'aluminium est absorbé puis éliminé dans les urines. La vidange gastrique peut être ralentie. En cas d'insuffisance rénale, le patient est ainsi exposé à un risque d'accumulation et de toxicité notamment au niveau du système nerveux central. Des doses excessives peuvent provoquer des constipations et entraîner une obstruction intestinale. Ils peuvent également conduire à une déplétion en phosphates associée à une augmentation de la résorption osseuse, une hypercalciurie et une ostéomalacie.

Tous ces topiques diminuent la résorption des médicaments. Par conséquent, de nombreuses substances interagissent avec les pansements digestifs ou les antiacides qu'ils soient à base de sels d'aluminium ou de calcium, par précaution, il est préférable de ne pas les utiliser en cas de traitement médicamenteux important en cours ce qui est le cas chez la personne âgée. Si toutefois il doit être utilisé, il est nécessaire de prendre le topique à 2 ou 3 heures d'intervalle avec les autres médicaments. [109].

2 – Les antiémétiques et modificateurs de la motricité.

La **dompéridone** (MOTILIUM®) et le **métoclopramide** (PRIMPERAN®) sont des antagonistes dopaminergiques dont l'efficacité n'est pas remise en cause. Ils augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme accélérant ainsi la vidange gastrique. Ils sont ainsi indiqués dans les nausées, vomissements et manifestations dyspepsiques. L'effet de la dompéridone paraît un peu plus faible que celui du métoclopramide.

Les principaux effets secondaires de ces neuroleptiques cachés sont des symptômes extrapyramidaux et un allongement de l'intervalle QT. Ceux-ci sont très rares avec la dompéridone mais peuvent être plus fréquents avec le métoclopramide en particulier si celui-ci est utilisé à forte dose ou en traitement prolongé. De très rares cas de troubles endocriniens (gynécomastie, hyperprolactinémie) sont recensés. [109].

3 – Les antispasmodiques musculotropes.

Les antispasmodiques musculotropes sont prescrits dans les douleurs et l'inconfort abdominal. Des molécules comme le tiémonium ou autres ne sont pas utilisées en raison de leur efficacité non démontrée mais surtout à cause de leurs effets indésirables anticholinergiques. Les antispasmodiques utilisés couramment sont dépourvus de tels effets. Ils agissent de façon directe au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif, des voies urinaires ou du muscle utérin.

Laroche et ses collaborateurs proposent l'utilisation de phloroglucinol ou de mébévérine [38].

Cependant, selon la revue Prescrire, le **pinavérium** (DICETEL®) apparaît être le médicament antispasmodique le mieux étudié chez des patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux récurrents. Il a une efficacité assez régulière d'un essai à l'autre sur les douleurs abdominales mais celle-ci est difficile à quantifier. Ses effets indésirables sont modérés. Il a peu d'effets atropiniques. Des réactions cutanées allergiques sont notifiées. La survenue d'ulcères œsophagiens recommande sa prise au cours d'un repas [99].

L'efficacité des autres antispasmodiques n'est pas bien établie. La **mébévérine** (DUSPATALIN®) présente de rares effets indésirables, seuls des sensations vertigineuses, des ralentissements du rythme cardiaque et des allergies graves à type d'angioedème ont été rapportés. [99].

En ce qui concerne la **trimébutine** (DEBRIDAT®), ses effets indésirables sont peu fréquents, il s'agit surtout d'effets cutanés et d'angioédèmes [130].

Pour ce qui est de la spécialité SPASFON® contenant du **phloroglucinol**, elle peut être responsable d'effets indésirables cutanés et de réactions allergiques graves [110].

4 – Les laxatifs.

Différents types de laxatifs existent sur le marché [99, 130].

41 – les laxatifs de lest.

On y trouve les mucilages (**gomme sterculia** (NORMACOL®), **gomme guar**, **psyllium** (PSYLLIA®), **ispaghul**) et les **fibres**. L'augmentation du volume du bol fécal est obtenue par la prise de polysaccharides non digestibles, et ce en association à un apport hydrique suffisant. Il est essentiel dans ce cas que le patient boive suffisamment.

42 – Les laxatifs lubrifiants.

On y trouve la **paraffine liquide** (LANSOYL®, LUBENTYL®). Ils diminuent l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) en cas d'usage prolongé. Un usage chez les sujets âgés, les patients débilités et les patients avec des troubles de la déglutition est déconseillé en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde en cas de fausses routes ou de régurgitations inconscientes. L'administration doit être faite 2 heures avant le coucher.

43 – Les laxatifs de contact ou stimulants.

On y trouve les dérivés anthracéniques (**séné**, **cascara**, **bourdaine**) ainsi que le **bisacodyl**. Ils doivent être utilisés sur du court terme (8 à 10 jours maximum) car une utilisation chronique peut entraîner des troubles électrolytiques notamment une hypokaliémie avec faiblesse musculaire et perte de poids avec risque de torsades de pointes. Attention si un digitalique, un médicament hypokaliémiant (diurétique, corticoïde), un neuroleptique ou un antiarythmique est associé. Les diarrhées et les crampes abdominales sont assez fréquentes. La survenue d'une inflammation de la muqueuse colique avec des risques de lésions est réelle sur du long terme. Ces laxatifs ne doivent pas être utilisés chez la personne âgée.

⇒ Ces trois premiers types de laxatifs présentent un service médical rendu faible.

44 – Les laxatifs osmotiques.

On y trouve le **lactitol**, le **lactulose** (DUPHALAC®), le **sorbitol** et les **macrogols** (FORLAX®, MOVICOL®, TRANSIPEG®). Les macrogols semblent être un peu plus efficaces. Les seuls effets indésirables sont des douleurs abdominales et des diarrhées en cas de surdosage. Ils sont utilisés en première intention et sont recommandés par Laroche [16, 38].

5 – Les antidiarrhéiques.

Les thérapeutiques indiquées dans ce but ont fait la preuve de leur efficacité.

Le **lopéramide** (IMODIUM®) est utilisé afin de ralentir le transit intestinal en cas de diarrhées. C'est un analogue structural des opiacés qui est efficace mais qui peut occasionner quelques effets sur le système nerveux central ainsi que des risques de rétention urinaire notamment en cas de surdosage. Aux doses thérapeutiques, il semble occasionner peu d'effets secondaires [68].

Les antisécrétaires intestinaux comme le **racécadotril** (TIORFAN®) sont également utilisés. La littérature n'évoque pas d'effets indésirables ou de problèmes majeurs [130].

V – Système uro-génital.

1 – Médicaments utilisés dans les troubles de la fonction vésicale.

Ces thérapeutiques sont indiquées dans les problèmes d'instabilité vésicale avec ou sans incontinence ou dans l'incontinence d'effort. Il s'agit essentiellement d'anticholinergiques sources d'effets indésirables fréquents (cf annexe 3). Parmi ceux-ci, on peut noter l'**oxybutynine** (DITROPAN®), la **toltérodine** (DETRUSITOL®), la **solifénacine** (VESICARE®) et le **trospium** (CERIS®).

Dans l'instabilité vésicale, l'amélioration est symptomatique avec les anticholinergiques. L'efficacité des différents anticholinergiques est comparable et l'effet placebo est important. La place exacte de certains de ces médicaments dans les troubles vésico-sphinctériens n'est pas établie [16].

D'après la liste établie par Laroche et ses collaborateurs, il est préférable d'utiliser une substance possédant un effet anticholinergique moindre comme le trospium (CERIS®) [38]. Cependant, d'après la revue Prescrire, ce médicament peut exposer à un allongement de l'intervalle QT pouvant être à l'origine de graves troubles ventriculaires tels que torsades de pointes majorés lors d'une bradycardie, d'une hypokaliémie ou lors d'une association avec un autre médicament pourvoyeur du même effet. En pratique, le trospium n'apporte aucun progrès sur l'**oxybutynine** (DITROPAN®) qui reste le médicament de premier choix pour atténuer une instabilité vésicale malgré son efficacité modeste et ses effets indésirables atropiniques [98].

Dans l'incontinence d'effort, la prise en charge repose d'abord sur des mesures générales et sur des exercices du plancher pelvien. Bien que les médicaments n'aient pas un rôle important dans l'incontinence d'effort, certains sont parfois utilisés en association à un traitement non médicamenteux (restriction hydrique, entraînement vésical et exercices du plancher pelvien) [16].

A noter, certains médicaments alphabloquants, utilisés dans l'hypertension artérielle ou dans les troubles prostatiques, entraînent ou aggravent des incontinences urinaires. Les neuroleptiques et les antidépresseurs imipraminiques ont un effet alphabloquant [123].

2 – Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les principaux médicaments destinés au traitement des symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate sont rangés en trois groupes : les alpha-1-bloquants, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et les extraits de plantes.

❖ En présence de symptômes modérément sévères, les ***α₁-bloquants*** sont souvent un premier choix. Tous les alpha-1-bloquants (**alfuzosine (XATRAL®)**, **doxazosine (ZOXAN®)**, **prazosine**, **tamsulosine (JOSIR®)**, **OMIX®** et **térazosine**) semblent aussi efficaces. Leur principal effet indésirable est la survenue d'hypotensions liées à un effet vasodilatateur. Ils sont donc susceptibles d'interagir avec la majorité des médicaments ayant des propriétés antihypertensives. [123].

❖ Les ***inhibiteurs de la 5α-réductase*** ont un effet très limité sur les symptômes [16]. Le **dutastéride (AVODART®)** et le **finastéride (CHIBRO-PROSCAR®)** peuvent diminuer l'efficacité des antidépresseurs [123].

❖ Les ***spécialités à base de plantes*** ont une efficacité controversée et un service médical rendu modéré leur est attribué.

La spécialité PERMIXON® qui contient un **extrait de *Serenoa repens*** est utilisée dans le traitement des troubles mictionnels modérés. Elle ne serait pas plus efficace qu'un placebo mais elle présente très peu d'effets indésirables. [112].

Il en est de même pour la spécialité TADENAN® qui est un **extrait de *Pygeum africanum***.

3 – Médicaments utilisés dans l'impuissance masculine.

La yohimbine n'est plus utilisée dans l'impuissance car d'autres thérapeutiques plus efficaces sont disponibles, il s'agit des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) en particulier avec les spécialités contenant du **sildénafil (VIAGRA®)** ou du **tadalafil (CIALIS®)**. Les effets indésirables principaux sont une hypotension, des céphalées, des bouffées de chaleur, des nausées [16]. Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisances rénale et hépatique.

VI – Système respiratoire.

1 – Médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les thérapeutiques prescrites dans ces indications ont fait leurs preuves et leur efficacité n'est pas remise en cause.

Toutefois, quelques spécialités sont douteuses comme la spécialité VECTARION® composée d'**almitrine** qui n'a pas démontré son efficacité et expose à des effets pouvant être graves comme des neuropathies périphériques ou des pertes de poids [123].

2 – Les antitussifs, mucolytiques et expectorants.

Les antitussifs sont surtout à base de dérivés opioïdes comme la **codéine** (NEOCODION®), la **pholcodine** (RESPILENE®) ou le **dextrométhorphane** (NODEX®, PULMODEXANE®). En pratique, leur efficacité est faible. Les effets indésirables et les risques d’interactions médicamenteuses sont ceux des morphiniques. Le dextrométhorphane a un effet sérotoninergique qui expose à un syndrome sérotoninergique en association avec d’autres médicaments sérotoninergiques. [123].

L’**hélicidine** (HELICIDINE®) n’a pas d’activité clinique spécifique démontrée [123].

Les mucolytiques utilisés dans le but de faciliter l’expectoration n’ont pas d’efficacité clinique tangible démontrée. Il s’agit principalement de l’**acétylcystéine** (MUCOMYST®), de la **carbocisteine** (BRONCHOKOD®, RHINATHIOL®) et de l’**ambroxol** (SURBRONC®). Ils peuvent occasionner des réactions d’hypersensibilité en particulier cutanées souvent sous-estimées. Ils sont susceptibles d’agir au niveau de la barrière de protection de la muqueuse gastrique, il vaut mieux être prudent chez les patients qui ont un antécédent d’ulcère gastroduodénal. [123].

3 – Les décongestionnants.

Les décongestionnats par voie orale ou à usage nasal contiennent des vasoconstricteurs souvent associés. On y trouve la **pseudoéphédrine** (ACTIFED®), l’**éphédrine**, la **naphazoline** (DERINOX®), l’**oxymétaزoline** (ATURGYL®) et le **tuaminoheptane** (RHINOFLUIMUCIL®).

La balance bénéfices-risques est défavorable dans le rhume et la rhinite allergique. En effet, ces vasoconstricteurs exposent à des effets indésirables cardiovasculaires tels que des hypertensions artérielles et des tachycardies fréquemment rencontrées. Celles-ci peuvent aboutir à des infarctus, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu’à des hémorragies cérébrales.

Des effets neurologiques de type convulsions ont également été rencontrés.

Les effets indésirables sont plus fréquents par voie orale que par voie nasale. [107].

4 – Les anti-histaminiques (anti-H1).

Les antihistaminiques H1 dérivés des phénothiazines tels que l’**alimémazine** (THERALENE®), la **bromphéniramine** (DIMEGAN®), l’**oxomémazine** (TOPLEXIL®) ou la **prométhazine** (PHENERGAN®) doivent être évités dans le traitement de la toux et du rhume. En effet, ces molécules ont des effets sédatifs et atropiniques : sédation qui se prolonge parfois dans la journée, vertiges, bouche sèche, constipation, difficultés à uriner, confusion, hallucinations, convulsions... [119].

Dans le cadre des rhinites, il est préférable de s’abstenir de ces thérapeutiques et de privilégier l’utilisation du serum physiologique [38].

Les antihistaminiques H1 non sédatifs tels que la **cétirizine** (VIRLIX®), la **lévocétirizine** (XYZALL®), la **loratadine** (CLARITYNE®), la **desloratadine** (AERIUS®) ou la **fexofénadine** (TELFAST®) présentent peu d’effets indésirables et ont tout à fait leur place chez la personne âgée c’est pourquoi Laroche et son équipe les proposent comme alternative [38].

VII – Système hormonal.

Parmi les pathologies les plus fréquentes qui concernent le système endocrinien chez la personne âgée, il y a l'hypothyroïdie, le diabète et la perte osseuse.

1 – Traitement de l'hypothyroïdie.

L'hormonothérapie substitutive par la **lévothyroxine** (LEVOTHYROX®) a fait ses preuves dans la prise en charge de l'hypothyroïdie. De plus sa présentation en différents dosages permet un meilleur ajustement des doses.

Seule la spécialité **EUTHYRAL®** présente un SMR faible du fait d'une association fixe en **lévothyroxine** et en **liothyronine** difficile à adapter et dont l'utilité n'a pas été établie.

2 – Traitement du diabète.

L'arsenal thérapeutique est assez important dans la prise en charge du diabète. Il existe différentes classes de médicaments tels que l'insuline, les sulfamides ou la metformine. Leur risque principal étant la survenue d'hypoglycémies majoré en cas d'insuffisance rénale. Les glitazones ont été assez controversées ces dernières années. Deux molécules étaient disponibles sur le marché français, la **pioglitazone** (ACTOS®) et la **rosiglitazone** seule (AVANDIA®) ou associée à de la metformine (AVANDAMET®). Elles sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables tels que hypoglycémies, céphalées, sensations vertigineuses, troubles digestifs, crampes et myalgies, rétention hydrosodée entraînant des oedèmes, anémies par hémodilution, urticaires, angioédèmes, fractures osseuses chez des femmes, oedèmes maculaires avec diminution de l'acuité visuelle, hypercholestérolémies, atteintes hépatiques ainsi que la survenue de troubles cardiaques de types infarctus, insuffisance cardiaque... [104].

C'est pourquoi en septembre 2010, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments à base de rosiglitazone (AVANDIA®, AVANDAMET®). La réévaluation des données récentes, annoncée en juillet dernier, a confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire, principalement la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, au regard des bénéfices attendus de diminution de la glycémie. [3].

Quant à la pioglitazone, elle est toujours sur le marché alors qu'elle expose les patients aux mêmes risques. Chez les diabétiques de type 2, il est donc préférable d'utiliser en première intention des antidiabétiques oraux qui ont démontré leur efficacité tels que la metformine pour les patients en surpoids et le glibenclamide pour les autres.

Une autre spécialité, MEDIATOR®, à base de **benfluorex** a été prescrite chez les diabétiques en surcharge pondérale et a été retirée du marché suite à de nombreux effets cardiovasculaires en particulier des valvulopathies.

3 – La prise en charge de l'ostéoporose.

Plusieurs traitements sont disponibles.

31 – Les bisphosphonates.

Les **bisphosphonates** représentent le premier choix en prévention et en traitement de l'ostéoporose. L'**acide alendronique** (FOSAMAX®) a un effet démontré pour la prévention de la première fracture symptomatique chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose. L'acide alendronique et l'**acide risédronique** (ACTONEL®) ont un effet démontré pour les récidives de fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose. [123].

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, des ulcérations gastroduodénales ainsi que des douleurs ostéomusculaires. Des ostéonécroses de la mâchoire sont également notifiées. En cas de surdosage, les patients sont exposés à un risque d'hypocalcémie [123].

32 – Le ranélate de strontium.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, le **ranélate de strontium** (PROTELOS®) a une efficacité modeste mais prouvée en prévention des récidives des fractures vertébrales. En revanche, il n'a pas d'efficacité établie en prévention des récidives de fractures non vertébrales notamment des fractures du col du fémur ou du poignet ni en prévention primaire des fractures [123].

Il peut être à l'origine de confusions, d'hallucinations, de troubles de la conscience et de la mémoire ainsi que de convulsions chez le patient âgé ou insuffisant rénal. Il peut induire des atteintes musculaires. Des réactions d'hypersensibilité de type DRESS syndrome sont rapportées [123].

33 – Calcium et vitamine D.

L'apport de **calcium** ou de **vitamine D** n'a pas d'efficacité prouvée en prévention primaire des fractures. La vitamine D associée au calcium a une efficacité démontrée uniquement chez les personnes au moins septuagénaires vivant en institution [123].

34 – La calcitonine.

En ce qui concerne la **calcitonine**, dans l'ensemble de ses indications (prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, maladie de Paget ou hypercalcémie d'origine maligne), les études présentées par les laboratoires sont anciennes, de faible qualité méthodologique et ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la calcitonine. Par ailleurs, l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude pertinente publiée concernant l'efficacité de la calcitonine injectable et précisant sa quantité d'effet dans les indications retenues par l'AMM [111].

4 – Les glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes sont utilisés comme traitement substitutif en cas d'insuffisance surrénale ou dans diverses affections immunitaires ou inflammatoires où ils doivent être utilisés par voie orale ou injectable et par conséquent plus propices à la survenue d'effets indésirables.

Pour un usage dermatologique, on utilise des préparations locales. Dans le cadre d'un usage broncho-pulmonaire, la voie inhalée est utilisée dans la mesure du possible afin de limiter des effets non désirés.

VIII – Infections.

1 – Les antibiotiques. [128]

Les infections sont très fréquentes chez les personnes âgées et leurs localisations sont principalement broncho-pulmonaires ou urinaires. Elles représentent ainsi la 3^{ème} cause de mortalité chez le sujet âgé.

Les antibiotiques ont une importance cruciale dans les infections bactériennes graves (méningite, pneumonie, septicémie...), mais ils n'apportent pas de bénéfice ou seulement un bénéfice marginal dans les infections évoluant spontanément de façon favorable.

Chaque antibiotique possède un spectre d'activité plus ou moins large et peut également être responsable de certains effets indésirables, il faut donc adapter au cas par cas. La décision d'utiliser des antibiotiques doit être bien pesée pour éviter un risque accru de récidives et une augmentation de la résistance.

Parmi les principaux effets secondaires des antibiotiques, les troubles digestifs tels que les diarrhées sont très fréquents. Il faut également rechercher une candidose buccale dont le risque de survenue est plus important avec l'âge et ce d'autant plus que le patient est diabétique, a un traitement psychotrope ou est porteur d'un appareil dentaire. Le déséquilibre de la flore bactérienne peut majorer les risques de saignements avec les AVK.

Des réactions allergiques peuvent être rencontrées en particulier avec les pénicillines.

L'association **amoxicilline /acide clavulanique** peut être responsable d'atteintes hépatiques d'autant plus fréquentes avec l'âge et en cas de traitement prolongé, elles seraient principalement dues à l'acide clavulanique [94].

Les **céphalosporines de 3^{ème} génération** et en particulier la **ceftriaxone** (ROCEPHINE®) sont utilisées en première intention. Cette dernière présente plusieurs avantages pour un usage gériatrique tels qu'un spectre adapté, une dose unique journalière et une utilisation possible par voie sous-cutanée.

Les **macrolides** sont des inhibiteurs du cytochrome P450 et ont un important risque d'interactions médicamenteuses avec des classes thérapeutiques prescrites en gériatrie, par exemple les inhibiteurs calciques, la digoxine, quelques statines, les AVK, les sulfamides hypoglycémiants, c'est la raison pour laquelle ils sont peu utilisés. De plus, ils peuvent occasionner des troubles neuropsychiques tels que confusions, hallucinations, dépression.

Les **quinolones** sont utilisées principalement dans le traitement des infections urinaires du fait d'une élimination rénale mais aussi dans d'autres types d'infections. Elles sont également responsables d'effets neuropsychiques, cutanés, cardiaques et de tendinopathies susceptibles d'induire des ruptures tendineuses.

Les **aminosides** ne sont à utiliser qu'en dernier recours et en cas de résistance du fait d'une néphrotoxicité.

La **nitrofurantoïne** (FURADANTINE®) peut provoquer des pneumopathies interstitielles et des fibroses pulmonaires [90].

Des atteintes hépatiques de type cholestase ou hépatite chronique sont recensées chez des patients traités au long cours. On note également des effets indésirables neurologiques en particulier des neuropathies périphériques ainsi que des réactions cutanées allergiques. D'où l'intérêt de réévaluer régulièrement la nécessité d'un traitement par la nitrofurantoïne. [81].

Seules les modifications de la fonction rénale conditionnent véritablement l'utilisation des antibiotiques. La posologie doit être adaptée car de nombreux antibiotiques sont éliminés par voie rénale sous forme active en particulier les quinolones, les aminosides et les glycopeptides utilisés en dernière intention.

2 – Les antifongiques.

Chez la personne âgée, la survenue de mycoses cutanées notamment au niveau des plis est fréquente en raison des problèmes d'incontinence, d'alimentation... Les azolés sont donc le plus souvent utilisé et en particulier en usage local.

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques et sont donc susceptibles de provoquer des interactions avec les traitements habituels des personnes âgées lorsqu'ils sont utilisés par voie générale.

L'utilisation d'un antifongique doit être réévaluée régulièrement sur son efficacité et son utilité.

TROISIEME PARTIE :

Discussion sur le rapport bénéfice-risque des médicaments prescrits en EHPAD à Saint-Nicolas-de-Port au vu de leur niveau d'utilisation.

Ce travail repose sur une étude des prescriptions au sein des UF 1305-1, 1305-2, 1309-M et 1309-V du Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port. Il s'agit d'EHPAD.

En effet, nous allons détailler par classe thérapeutique, les différents médicaments dont le SMR est coté insuffisant ou faible ainsi que les médicaments jugés inappropriés chez la personne âgée en raison de leur balance bénéfice-risque.

Pour chaque médicament, nous verrons quel est le nombre d'unités prescrites pour la totalité des quatre UF ainsi que le pourcentage qu'il représente par rapport à toutes les thérapeutiques prescrites.

Notre comparatif s'effectuera à partir des chiffres de l'année 2008 et des trois premiers trimestres de l'année 2010. En ce qui concerne les chiffres des trois premiers trimestres de l'année 2010, ils ont été réajustés à l'année de façon à ce que les deux années soient comparables.

L'objectif est de savoir si ces médicaments jugés inefficaces, inappropriés ou dangereux sont prescrits et de voir quelle part des prescriptions ils représentent.

De plus, à partir des données vues précédemment, l'issue est de trouver une alternative thérapeutique en concordance avec les recommandations.

Enfin, le but final est l'optimisation des prescriptions chez la personne âgée.

I – Médicaments prescrits à visée antalgique.

- ❖ Le paracétamol est l'antalgique le plus prescrit.
- ❖ Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (célecoxib) ne sont pas prescrits au sein de l'EHPAD en raison de leurs nombreux effets indésirables en particulier cardiaques.
- ❖ Le nimésulide (NEXEN®) n'est pas utilisé.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues
paracétamol + dextropropoxyphène	DI-ANTALVIC®		10 273	3,33	
paracétamol + dextropropoxyphène + caféine	PROPOFAN®		330	0,11	
paracétamol + extrait d'opium + caféine	LAMALINE®		54	0,02	
				3,46	
					0,83

Tableau 3 : Prescriptions d'antalgiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ L'association de paracétamol et de dextropropoxyphène était largement prescrite en 2008 et représentait 3,3 % de la prescription totale au sein des 4 UF. On constate qu'en 2010, elle n'est plus que de 0,1 %. La prescription a fortement diminué, les recommandations de ne plus prescrire ce type de médicament ont donc été appliquées.
- ❖ L'association paracétamol – extrait d'opium – caféine n'était quasiment pas prescrite en 2008. En 2010, sa prescription a légèrement augmenté, elle représente 0,7 % de la prescription totale ce qui correspond environ à un patient traité par ce type de médicament.

II – Médicaments prescrits en rhumatologie.

1 – Les décontracturants musculaires ou myorelaxants.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	en unités
thiocolchicoside	COLTRAMYL®	40	0,01		90 0,04
tétrazépam	MYOLASTAN®	18	0,01		135 0,06
quinine + thiamine	HEXAQUINE®	0	0,00		40 0,02
			0,02		0,11

Tableau 4 : Prescriptions de décontracturants musculaires en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ La prescription de décontracturants musculaires est très faible au cours des deux années étudiées.

2 – Les « antiarthrosiques symptomatiques d'action lente » oraux.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	en unités
diacéréine	ART 50®	0	0,00		168 0,07
extraits d'insaponifiables d'avocat et de soja	PIASCLEDINE®	84	0,03		0 0,00
			0,03		0,07

Tableau 5 : Prescriptions d' « antiarthrosiques » en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les « antiarthrosiques » sont également très faiblement prescrits (moins de 0,1 % de la prescription totale).

III – Médicaments prescrits en cardiologie.

1 – Les anti-ischémiques ou vasodilatateurs périphériques.

- ❖ Parmi les nombreux vasodilatateurs et anti-ischémiques disponibles sur le marché, seules les spécialités FONZYLANE®, TANAKAN®, TRIVASTAL® et VASTAREL® sont prescrites.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010		
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	en unités
buflomédil	FONZYLANE®	46	0,01		0	0,00
ginkgo biloba	TANAKAN®	1 212	0,39		876	0,38
piribédil	TRIVASTAL®	432	0,14		0	0,00
trimétazidine	VASTAREL®	414	0,13		1 080	0,46
			0,68			0,84

Tableau 6 : Prescriptions d'anti-ischémiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Nous ne savons pas pour quelles indications ces spécialités sont utilisées.
- ❖ Les spécialités TANAKAN® ou VASTAREL® possèdent de multiples indications soit un domaine d'action un peu plus large que les autres anti-ischémiques ce qui leur permet d'être plus prescrites.
- ❖ Toutefois, la prescription de ces vasodilatateurs au cours des années 2008 et 2010 est similaire et représente moins de 1 % de la totalité des prescriptions.

2 – Les veinotoniques.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
<i>Formes orales :</i>					
diosmine	DAFLON®	634	0,21	2996	1,29
troxérutine + heptaminol	GINKOR FORT®	303	0,10	0	0,00
<i>Topiques (crème ou pommade):</i>					
flavonoïdes	CYCLO 3®	5	0,00	3	0,00
rutosides	ESBERIVEN®	12	0,00	0	0,00
	HEMOCLAR®	16	0,01	10	0,00
benzocaïne esculoside exoxolone bromure de dodeclonium	SEDORRHOIDE®	16	0,01	26	0,01
<i>Suppositoires:</i>					
carraghénates oxyde de zinc dioxyde de titane	TITANOREINE®	16	0,01	0	0,00
benzocaïne esculoside exoxolone bromure de dodeclonium	SEDORRHOIDE®	10	0,00	42	0,02
				0,31	1,29

Tableau 7 : Prescriptions de veinotoniques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Parmi les nombreuses spécialités disponibles dans cette classe thérapeutique que constituent les veinotoniques, très peu sont utilisées.
- ❖ La majorité des prescriptions concerne la spécialité DAFLON® en particulier au cours de l'année 2010. Au cours de l'année 2008, les prescriptions étaient réparties entre DAFLON® et GINKOR FORT®.
- ❖ Quelques veinotoniques à usage local sont délivrés notamment les crèmes et les suppositoires à visée anti-hémorroïdaire.
- ❖ On constate qu'en 2008, la prescription de veinotoniques représentait 0,3 % de la prescription totale alors qu'en 2010, elle représente environ 1,3 %.

3 – Les correcteurs d'hypotension.

❖ Parmi les correcteurs d'hypotension, seule la spécialité HEPT-A-MYL® est prescrite au sein de l'EHPAD.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010			
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	en unités	en %
heptaminol	HEPT-A-ML®		540	0,18		960	0,41
				0,18			0,41

Tableau 8 : Prescriptions d'heptaminol en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

❖ La prescription de la spécialité HEPT-A-MYL® est peu courante. La posologie pouvant atteindre 6 comprimés par jour, cela nous laisse penser qu'un seul voire deux patient(s) peut-être est (sont) traité(s) par ce médicament.

4 – Les antiagrégants plaquettaires.

❖ Les spécialités à base de ticlopidine (TICLID®) et de dipyridamole (CLERIDIUM®) ne sont pas du tout prescrites que ce soit au cours de l'année 2008 ou 2010. Des thérapeutiques mieux évaluées, plus efficaces et génératrices d'un nombre moins important d'effets indésirables sont utilisées telles que les spécialités KARDEGIC® à base d'acétylsalicylate de lysine et PLAVIX® à base de clopidogrel.

5 – Les hypolipémiants.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	en unités
<i>Statines:</i>					
atorvastatine	TAHOR®	1 748	0,57	211	0,09
pravastatine	ELISOR®	1 511	0,49	749	0,32
rosuvastatine	CRESTOR®	24	0,01	839	0,36
simvastatine	ZOCOR®	1 018	0,33	433	0,19
<i>Fibrates:</i>					
fénofibrate	LIPANTHYL®	884	0,29	200	0,09
			1,68		1,04

Tableau 9 : Prescriptions d'hypolipémiants en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ La prescription d'hypolipémiants représente une part non négligeable des prescriptions. En 2008, ils correspondaient environ à 1,7 % de la prescription totale. En 2010, la prescription a diminué mais représentait tout de même 1 %.
- ❖ Globalement, entre 2008 et 2010, la prescription des statines a diminué.
- ❖ En 2008, la statine la plus prescrite était l'atorvastatine (TAHOR®) alors que la rosuvastatine (CRESTOR®) n'était quasiment pas prescrite.
- ❖ En 2010, c'est l'inverse, la statine la plus prescrite était la rosuvastatine.
- ❖ Entre 2008 et 2010, la prescription de fénofibrate (LIPANTHYL®) a diminué.

IV – Médicaments prescrits en neurologie.

1 – Les psychotropes.

11 – Les anxiolytiques.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	en unités
<i>Benzodiazépines:</i>					
alprazolam	XANAX®	2 371	0,77		880 0,38
bromazépam	LEXOMIL®	285	0,09		312 0,13
clobazam	URBANYL®	199	0,06		353 0,15
clorazépate dipotassique	TRANXENE®	189	0,06		424 0,18
diazépam	VALIUM®	0	0,00		9 0,00
lorazépam	TEMESTA®	1 596	0,52		644 0,28
oxazépam	SERESTA®	4 828	1,57		2 100 0,90
prazépam	LYSANXIA®	975	0,32		60 0,03
<i>Autres:</i>					
buspirone	BUSPAR®	399	0,13		0 0,00
hydroxyzine	ATARAX®	573	0,19		149 0,06
méprobamate	EQUANIL	1 062	0,34		9 0,00
			4,05		2,12

Tableau 10 : Prescriptions d'anxiolytiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ En 2008, la prescription d'anxiolytiques était d'environ 4 % de la prescription globale.
- ❖ En 2010, celle-ci a été divisée par deux.
- ❖ Au cours de ces deux années, l'anxiolytique le plus prescrit est l'oxazépam (SERESTA®). C'est une benzodiazépine qui a une demi-vie courte (10 heures), son utilisation chez la personne âgée est donc conforme aux recommandations.
- ❖ Les autres benzodiazépines les plus fréquemment prescrites ont également une demi-vie courte voire intermédiaire, il s'agit de l'alprazolam (XANAX®) (12 heures) et du lorazépam (TEMESTA®) (15 heures).
- ❖ La prescription de prazépam (LYSANXIA®) était beaucoup plus importante en 2008 qu'en 2010 où elle est quasi nulle ce qui est en concordance avec les recommandations car cette molécule présente une longue demi-vie de 65 heures favorisant ainsi la survenue d'effets indésirables chez la personne âgée.
- ❖ Excepté les benzodiazépines, l'hydroxyzine (ATARAX®) est également utilisée et sa prescription a diminué.
- ❖ En 2008, les spécialités contenant de la buspirone (BUSPAR®) ou du méprobamate (EQUANIL®) étaient prescrites, elles ne le sont plus en 2010. Il s'agit d'un point positif en raison des risques encourus.

12 – Les hypnotiques.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues
<i>Phénothiazines:</i>					
alimémazine	THERALENE®	9	0,00		23 0,01
<i>Phénothiazines associées:</i>					
acéprométazine + méprobamate	MEPRONIZINE®	443	0,14		0 0,00
acéprométazine + acépromazine + clorazépate dipotassique	NOCTRAN®	397	0,13		112 0,05
<i>Benzodiazépines:</i>					
estazolam	NUCTALON®	133	0,04		0 0,00
loprazolam	HAVLANE®	176	0,06		30 0,01
<i>Apparentés aux benzodiazépines:</i>					
zolpidem	STILNOX®	1 980	0,64		1 196 0,51
zopiclone	IMOVANE®	3 847	1,25		1 269 0,54
			2,27		1,13

Tableau 11 : Prescriptions d'hypnotiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ En 2008, la prescription d'hypnotiques représentait environ 2,3 % de l'ensemble des prescriptions.
- ❖ Elle a été divisée par deux en 2010.
- ❖ La majeure partie des prescriptions est représentée par les deux chefs de file que sont le zolpidem (STILNOX®) et le zopiclone (IMOVANE®).
- ❖ L'estazolam (NUCTALON®), qui présente une demi-vie de 17 heures, était prescrit en 2008 mais il ne l'est plus en 2010.
- ❖ De même, la spécialité MEPRONIZINE® composée de méprobamate et d'acéprométazine n'est plus prescrite et la spécialité NOCTRAN® composée de clorazépate dipotassique, d'acépromazine et d'acéprométazine l'est beaucoup moins ce qui est en faveur des recommandations de Laroche en raison de leurs effets anticholinergiques et leur impact sur la cognition.

13 – Les antidépresseurs.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	toutes UF confondues	en unités	en %
<i>Antidépresseurs imipraminiques:</i>					
amitriptyline	LAROXYL®	69	0,02	288	0,12
clomipramine	ANAFRANIL®	693	0,22	0	0,00
<i>Antidépresseurs sérotoninergiques:</i>					
fluoxétine	PROZAC®	734	0,24	15	0,01
paroxétine	DEROXAT®	2 843	0,92	1 189	0,51
sertraline	ZOLOFT®	1 083	0,35	0	0,00
citalopram	SEROPRAM®	1 328	0,43	605	0,26
escitalopram	SEROPLEX®	1 010	0,33	644	0,28
<i>Antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques:</i>					
duloxétine	CYMBALTA®	809	0,26	0	0,00
milnacipran	IXEL®	265	0,09	0	0,00
venlafaxine	EFFEXOR®	754	0,24	0	0,00
<i>Divers:</i>					
miansérine	ATHYMIL®	98	0,03	732	0,31
mirtazapine	NORSET®	865	0,28	597	0,26
tianeptine	STABLON®	1 116	0,36	180	0,08
		3,78		1,82	

Tableau 12 : Prescriptions d'antidépresseurs en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ En 2008, la prescription d'antidépresseurs représentait environ 3,8 % de l'ensemble des prescriptions.
- ❖ En 2010, elle a diminué et représente 1,8 % de la totalité des prescriptions.
- ❖ Les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques) sont très peu utilisés, seule l'amitriptyline (LAROXYL®) est prescrite en 2010.
- ❖ Les molécules tétracycliques sédatives (miansérine (ATHYMIL®) et mirtazapine (NORSET®)) sont également utilisées en raison de leurs effets secondaires moins importants que les tricycliques.
- ❖ La grande majorité des prescriptions est attribuée aux antidépresseurs sérotoninergiques et plus particulièrement à la paroxétine (DEROXAT®) qui est l'ISRS le plus prescrit que ce soit en 2008 ou en 2010. Ensuite, il s'agit des trois ISRS les mieux évalués chez la personne âgée : le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®) et la sertraline (ZOLOFT®). A noter, cette dernière était prescrite en 2008 dans les mêmes proportions que les deux autres alors qu'en 2010, elle n'est plus prescrite.

- ❖ La fluoxétine (PROZAC®), inducteur enzymatique à longue demi-vie n'est quasiment pas prescrite chez la personne âgée, ce qui concorde avec les recommandations.
- ❖ En ce qui concerne les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques tels que la duloxétine (CYMBALTA®), le milnacipran (IXEL®) et la venlafaxine (EFFEXOR®), ils étaient prescrits en 2008 et ne le sont plus en 2010, ce qui est un point positif en raison du risque de survenue de crise hypertensive majoré en présence d'autres médicaments.

14 – Les neuroleptiques.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	toutes UF confondues	en unités	en %
<i>Classiques:</i>					
cyamémazine	TERCIAN®	2 917	0,95	571	0,25
halopéridol	HALDOL®	259	0,08	15	0,01
pipampérone	DIPIPERON®	19	0,01	11	0,00
tiapride	TIAPRIDAL®	2 283	0,74	192	0,08
zuclopenthixol	CLOPIXOL®	515	0,17	45	0,02
<i>Atypiques:</i>					
amisulpride	SOLIAN®	16	0,01	1 413	0,61
aripiprazole	ABILITY®	0	0,00	481	0,21
clozapine	LEPONEX®	105	0,03	867	0,37
loxapine	LOXAPAC®	0	0,00	232	0,10
olanzapine	ZYPREXA®	223	0,07	597	0,26
rispéridone	RISPERDAL®	6 098	1,98	1 464	0,63
				3,09	2,28

Tableau 13 : Prescriptions de neuroleptiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ En 2008, la classe des neuroleptiques représentait environ 3 % des prescriptions.
- ❖ En 2010, elle représentait environ 2,3 % de l'ensemble des prescriptions.
- ❖ En 2008, le neuroleptique le plus prescrit était un neuroleptique atypique : la rispéridone (RISPERDAL®) qui représentait à elle seule presque 2 % de la prescription globale. Deux neuroleptiques classiques, la cyamémazine (TERCIAN®) et le tiapride (TIAPRIDAL®) sont également très prescrits.
- ❖ En 2010, la prescription de neuroleptiques classiques a fortement diminué au profit des atypiques et en particulier de l'amisulpride (SOLIAN®) et de la rispéridone (RISPERDAL®).

⇒ Pour conclure sur les psychotropes :

En 2008, ils représentaient plus de 13 % des prescriptions.

En 2010, ils représentaient moins de 7,5 % des prescriptions.

Pour la plupart des spécialités thérapeutiques utilisées, leur prescription est conforme aux recommandations chez la personne âgée.

2 – Le traitement de la démence.

Pour établir ce tableau, toutes les formes ont été assimilées les unes aux autres qu'il s'agisse de comprimés, de dispositifs transdermiques ou de gouttes.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
<i>Anticholinestérasiques:</i>					
donepezil	ARICEPT®	3 153	1,02	350	0,15
galantamine	REMINYL®	924	0,30	615	0,26
rivastigmine	EXELON®	2 171	0,70	1 237	0,53
<i>Antagonistes des récepteurs NMDA:</i>					
mémantine	EBIXA®	999	0,32	1 239	0,53
			2,35		1,48

Tableau 14 : Prescriptions de médicaments utilisés dans la démence en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les spécialités utilisées dans le traitement de la démence sont fortement prescrites bien qu'en diminution entre 2008 et 2010.
- ❖ En 2008, l'anticholinestérasique le plus prescrit était le donepezil (ARICEPT®) alors qu'en 2010, il est le moins prescrit.
- ❖ La prescription de mémantine (EBIXA®) a augmenté entre 2008 et 2010.
- ❖ En 2010, la rivastigmine (EXELON®) sous ses différentes formes galéniques et la mémantine sont prescrites dans les mêmes proportions.

3 – Les antiparkinsoniens.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
Antiparkinsoniens anticholinergiques:					
bipéridène	AKINETON®	200	0,06	0	0,00
tropatépine	LEPTICUR®	858	0,28	1 567	0,67
trihexyphénidyle	ARTANE® PARKINANE®	576	0,19	749	0,32
Associations:					
L-Dopa + bensérazide	MODOPAR®	711	0,23	2 672	1,15
L-Dopa + carbidopa	SINEMET®	819	0,27	666	0,29
L-Dopa + carbidopa + entacapone	STALEVO®	0	0,00	44	0,02
				1,03	2,45

Tableau 15 : Prescriptions d'antiparkinsoniens en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ En 2008, les antiparkinsoniens représentaient environ 1 % de la prescription globale.
- ❖ En 2010, leur part représente presque 2,5 % de cette prescription.
- ❖ On remarque que les anticholinergiques sont prescrits malgré leurs effets indésirables. Toutefois, nous ne savons pas pour quelle indication ils sont prescrits : à visée antiparkinsonienne ou pour contrer d'éventuels effets indésirables des neuroleptiques.
La spécialité LEPTICUR® est en augmentation entre 2008 et 2010.
- ❖ Cependant la majeure partie des prescriptions est représentée par des associations contenant le précurseur de la dopamine (la lévodopa) associé à un ou deux inhibiteurs de la décarboxylase. La prescription de la spécialité MODOPAR® a fortement augmenté entre 2008 et 2010.

4 – Les antivertigineux.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
acétyl-dl-leucine	TANGANIL®	18	0,01	92	0,04
bétahistine	LECTIL®, SERC®	174	0,06	600	0,26
piracétam	NOOTROPYL®	15	0,00	0	0,00
			0,07		0,30

Tableau 16 : Prescriptions d'antivertigineux en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les antivertigineux sont très faiblement prescrits. La bétahistine est la molécule principale prescrite à cette visée.

5 – Les psychostimulants.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
adrafinil	OLMIFON®	531	0,17	48	0,02
			0,17		0,02

Tableau 17 : Prescriptions d'adrafinil en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Parmi les psychostimulants, seul l'adrafinil est prescrit et ceci en très faible proportion.

6 – Les antimigraineux.

- ❖ Les différents médicaments disponibles dans le traitement de la migraine qu'il s'agisse d'un traitement de la crise ou de fond ne sont pas prescrits au sein de l'EHPAD.

V – Médicaments prescrits en gastro-entérologie.

1 – Les antihistaminiques H2.

- ❖ En 2010, les antihistaminiques H2 ne sont pas prescrits au profit des inhibiteurs de la pompe à protons. En 2008, seule la ranitidine (AZANTAC®) était prescrite en très faible valeur.

2 – Les antispasmodiques musculotropes.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010		
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	en unités
mébévérine	DUSPATALIN®	733	0,24		0	0,00
phloroglucinol	SPASFON®	3 140	1,02		1 190	0,51
pinavérium	DICETEL®	98	0,03		88	0,04
trimébutine	DEBRIDAT®	1 213	0,39		3 092	1,33
			1,68			1,88

Tableau 18 : Prescriptions d'antispasmodiques musculotropes en 2008 et en 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ La part des prescriptions d'antispasmodiques entre 2008 et 2010 reste stable.
- ❖ En 2008, l'antispasmodique le plus prescrit était le phloroglucinol (SPASFON®).
- ❖ En 2010, il s'agit de la trimébutine (DEBRIDAT®).
- ❖ On constate que le pinavérium (DICETEL®) qui serait l'antispasmodique de choix selon la revue Prescrire est le moins prescrit que ce soit au cours des années 2008 ou 2010.

3 – Les laxatifs.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues	en unités en %	toutes UF confondues	en unités en %
<i>Laxatifs de lest:</i>					
gomme sterculia	NORMACOL®	1 084	0,35	16	0,01
psyllium	PSYLIA®	162	0,05	0	0,00
<i>Laxatifs lubrifiants:</i>					
huile de paraffine	LANSOYL®	347	0,11	0	0,00
<i>Laxatifs osmotiques:</i>					
lactulose	DUPHALAC®	3 841	1,25	1 148	0,49
macrogol	FORLAX®, MOVICOL®	8 317	2,70	2 439	1,05
				4,46	1,55

Tableau 19 : Prescriptions de laxatifs en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Entre 2008 et 2010, la prescription de laxatifs a fortement diminué. Elle est passée de 4,5 à 1,5 % de la prescription globale.
- ❖ Les laxatifs stimulants ne sont pas prescrits ce qui est positif car ils présentent des risques d'irritation et de troubles électrolytiques.
- ❖ La grande majorité des prescriptions est représentée par les laxatifs osmotiques qui sont recommandés en première intention chez la personne âgée.
- ❖ Les laxatifs de lest ne sont quasiment plus prescrits en 2010 ce qui est positif car le patient est exposé à des risques d'occlusion intestinale s'il ne s'hydrate pas suffisamment.

VI – Médicaments prescrits en urologie.

1 – Médicaments utilisés dans les troubles de la fonction vésicale.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010		
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	
oxybutynine	DITROPAN®	1 209	0,39		888	0,38
trospium	CERIS®	43	0,01		685	0,29
			0,41			0,68

Tableau 20 : Prescriptions de médicaments utilisés dans les troubles vésicaux en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Parmi les quelques médicaments disponibles pour les troubles vésicaux, seuls l'oxybutynine (DITROPAN®) et le trospium (CERIS®) sont utilisés.
- ❖ L'oxybutynine est le premier choix selon la revue Prescrire et le trospium est le premier choix selon Laroche. Les avis sont partagés.
- ❖ Cependant, nous constatons que la prescription d'oxybutynine est majoritaire et que celle de trospium a augmenté en 2010 par rapport à 2008.

2 – Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010		
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	
<i>Extraits végétaux:</i>						
	PERMIXON®	70	0,02		29	0,01
<i>Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase:</i>						
dutastéride	AVODART®	106	0,03		0	0,00
finastéride	CHIBRO-PROSCAR®	1	0,00		0	0,00
<i>Alpha-1-bloquants:</i>						
alfuzosine	XATRAL®	63	0,02		321	0,14
tamsulosine	JOSIR®, OMIX®	603	0,20		301	0,13
			0,25			0,27

Tableau 21 : Prescriptions de médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les thérapeutiques disponibles pour corriger les manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont peu utilisées en EHPAD.
- ❖ Les trois classes thérapeutiques sont utilisées avec une large prédominance pour les alpha-1-bloquants.

VII – Médicaments prescrits dans le système respiratoire.

1 – Médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010			
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	en unités	en %
almitrine	VECTARION®	0	0,00		38	0,02	
			0,00			0,02	

Tableau 22 : Prescriptions d'almitrine en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les spécialités contenant de l'almitrine n'ont plus leur place dans la prise en charge actuelle et ne devraient plus être prescrites en 2010. D'autres thérapeutiques telles que l'oxygénothérapie ont démontré leur efficacité dans ce domaine.

2 – Les antitussifs, mucolytiques et expectorants.

DCI	Exemple de spécialité	Année 2008		Année 2010			
		toutes UF confondues	en unités	en %	toutes UF confondues	en unités	en %
acétylcystéine	FLUIMUCIL®	516	0,17		514	0,22	
carbocisteïne	RHINATHIOL®	197	0,06		64	0,03	
dextrométhorphane	NODEX®	494	0,16		59	0,03	
hélicidine	HELICIDINE®	125	0,04		48	0,02	
pholcodine	DIMETANE®	0	0,00		8	0,00	
			0,43			0,30	

Tableau 23 : Prescriptions d'antitussifs et de mucolytiques en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

- ❖ Les prescriptions de fluidifiants (acétylcystéine, carbocisteïne) restent stables au cours de ces deux années.
- ❖ Les prescriptions d'antitussifs (dextrométhorphane, hélicidine) ont diminué entre 2008 et 2010.
- ❖ Les spécialités à visée fluidifiante représentent la part majoritaire des prescriptions.
- ❖ Les dérivés morphiniques sont peu utilisés, le dextrométhorphane étant le principal prescrit.

VIII – Médicaments prescrits en diabétologie.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
pioglitazone	ACTOS®	133	0,04	0	0,00
rosiglitazone + metformine	AVANDAMET®	361	0,12	0	0,00
			0,16		0,00

Tableau 24 : Prescriptions de glitazones en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

❖ Après le retrait du marché en 2010 des spécialités contenant de la rosiglitazone (AVANDAMET®), on constate que la pioglitazone (ACTOS®) pouvant occasionner les mêmes effets indésirables et qui est toujours sur le marché n'a pas été prescrite en 2010.

IX – Médicaments prescrits dans le cadre des infections.

		Année 2008		Année 2010	
		toutes UF confondues		toutes UF confondues	
DCI	Exemple de spécialité	en unités	en %	en unités	en %
nitrofurantoïne	FURADANTINE®	300	0,10	84	0,04
			0,10		0,04

Tableau 25 : Prescriptions de nitrofurantoïne en 2008 et 2010 au sein de l'EHPAD.

❖ La nitrofurantoïne qui est utilisée dans les infections urinaires doit être utilisée en fonction de l'antibiogramme. Il est préférable d'éviter son utilisation sur du long terme en raison de ses effets indésirables.

CONCLUSION

A l'heure actuelle, plusieurs questions se posent en terme de santé publique.

En effet, chez la personne âgée, la polymédication et le risque iatrogène évoquent le sujet d'un excès de traitements parfois jugé inutiles ou dangereux.

Le concept de médicaments à rapport bénéfice-risque défavorable recense des situations assez différentes.

Il peut s'agir de médicaments d'efficacité prouvée mais dont les effets indésirables leur en font préférer d'autres, c'est le cas, par exemple, du dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC®).

Il peut s'agir de médicaments d'efficacité incertaine et dont les effets indésirables conduisent à en éviter l'usage, c'est le cas notamment de la trimétazidine (VASTAREL®).

En dehors de cela, un médicament peut présenter des effets indésirables en particulier chez le sujet âgé ou des risques de mésusage, mais son emploi n'en demeure pas moins nécessaire, c'est le cas de la digoxine ou de la lévothyroxine par exemple.

La pertinence de notre sujet d'étude s'est vue mise en exergue par l'affaire du benfluorex (MEDIATOR®).

De plus, la liste de médicaments et classes de médicaments sous surveillance particulière publiée récemment par l'AFSSAPS (cf annexe n°4), même si elle est de peu d'utilité pratique car englobant des cas de figure très différents les uns des autres, renforce, si besoin, l'importance d'une prescription et d'une dispensation éclairées. En ce sens, une formation continue incluant une source documentaire de qualité telle que la revue Prescrire largement référencée dans notre travail s'impose de manière évidente.

Au cours de ce mémoire, nous avons constaté qu'au sein de l'EHPAD, quelques médicaments étaient prescrits chez la personne âgée en l'absence d'une efficacité démontrée et au prix de certains effets indésirables non négligeables. Les pathologies traitées par ce type de thérapeutiques sont souvent bénignes et peuvent être abordées en suivant certaines règles hygiéno-diététiques, certes plus difficiles à appliquer chez le sujet âgé en institution. Pour d'autres pathologies plus sérieuses, des alternatives thérapeutiques d'efficacité reconnue existent sans exposer le patient à de tels risques.

Enfin, toute prescription doit être individualisée en pesant le bénéfice-risque qui doit être réévalué régulièrement par toute l'équipe médicale.

ANNEXES

Annexe 1 :

ORIGINAL INVESTIGATION

Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Results of a US Consensus Panel of Experts

Donna M. Fick, PhD, RN; James W. Cooper, PhD, RPh; William E. Wade, PharmD, FASHP, FCCP; Jennifer L. Waller, PhD; J. Ross Maclean, MD; Mark H. Beers, MD

Background: Medication toxic effects and drug-related problems can have profound medical and safety consequences for older adults and economically affect the health care system. The purpose of this initiative was to revise and update the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in adults 65 years and older in the United States.

Methods: This study used a modified Delphi method, a set of procedures and methods for formulating a group judgment for a subject matter in which precise information is lacking. The criteria reviewed covered 2 types of statements: (1) medications or medication classes that *should generally be avoided* in persons 65 years or older because they are either ineffective or they pose unnecessarily high risk for older persons and a safer alternative is available and (2) medications that should not be used in older persons known to have specific medical conditions.

Results: This study identified 48 individual medications or classes of medications to avoid in older adults and their potential concerns and 20 diseases/conditions and medications to be avoided in older adults with these conditions. Of these potentially inappropriate drugs, 66 were considered by the panel to have adverse outcomes of high severity.

Conclusions: This study is an important update of previously established criteria that have been widely used and cited. The application of the Beers criteria and other tools for identifying potentially inappropriate medication use will continue to enable providers to plan interventions for decreasing both drug-related costs and overall costs and thus minimize drug-related problems.

Arch Intern Med. 2003;163:2716-2724

TOXIC EFFECTS of medications and drug-related problems can have profound medical and safety consequences for older adults and economically affect the health care system. Thirty percent of hospital admissions in elderly patients may be linked to drug-related problems or drug toxic effects.¹ Adverse drug events (ADEs) have been linked to preventable problems in elderly patients such as depression, constipation, falls, immobility, confusion, and hip fractures.^{1,2} A 1997 study of ADEs found that 35% of ambulatory older adults experienced an ADE and 29% required health care services (physician, emergency department, or hospitalization) for the ADE.¹ Some two thirds of nursing facility residents have ADEs over a 4-year period.³ Of these ADEs, 1 in 7 results in hospitalization.⁴

Recent estimates of the overall human and economic consequences of medication-related problems vastly exceed the findings of the Institute of Medicine (IOM) on deaths from medical errors, estimated

to cost the nation \$8 billion annually.⁵ In 2000, it is estimated that medication-related problems caused 106 000 deaths annually at a cost of \$85 billion.⁶ Others have calculated the cost of medication-related problems to be \$76.6 billion to ambulatory care, \$20 billion to hospitals, and \$4 billion to nursing home facilities.^{2,7,8} If medication-related problems were ranked as a disease by cause of death, it would be the fifth leading cause of death in the United States.⁹ The prevention and recognition of drug-related problems in elderly patients and other vulnerable populations is one of the principal health care quality and safety issues for this decade.

CME course available at
www.archinternmed.com

The aforementioned IOM report has focused increased attention on finding solutions for unsafe medication practices, polypharmacy, and drug-related problems in the care of older adults. There are many ways to define medication-related prob-

From the Department of Medicine, Center for Health Care Improvement (Drs Fick and Maclean); and Office of Biostatistics (Dr Waller), Medical College of Georgia, Augusta; Department of Veterans Affairs Medical Center, Augusta (Dr Fick); Department of Clinical and Administrative Pharmacy, College of Pharmacy, University of Georgia, Athens, (Drs Cooper and Wade); and Merck & Co Inc, West Point, Pa (Dr Beers). The authors have no relevant financial interest in this article.

lems in elderly patients, including the use of lists containing specific drugs to avoid in the elderly and appropriateness indexes applied by pharmacists or clinicians.^{1,10,11} Systematic review of the evidence-based literature on medication use in elderly patients is another approach to defining the problem, but the number of controlled studies on medication use in elderly patients is limited.

The use of consensus criteria for safe medication use in elderly patients is one approach to developing reliable and explicit criteria when precise clinical information is lacking. The two most widely used consensus criteria for medication use in older adults are the Beers criteria and the Canadian criteria.¹²⁻¹⁴ The Beers criteria are based on expert consensus developed through an extensive literature review with a bibliography and questionnaire evaluated by nationally recognized experts in geriatric care, clinical pharmacology, and psychopharmacology using a modified Delphi technique to reach consensus. The Beers criteria have been used to survey clinical medication use, analyze computerized administrative data sets, and evaluate intervention studies to decrease medication problems in older adults. The Beers criteria were also adopted by the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) in July 1999 for nursing home regulation. Previous studies have shown these criteria to be useful in decreasing problems in older adults.¹⁵⁻¹⁹ These criteria, though controversial at times, have been widely used over the past 10 years for studying prescribing patterns within populations, educating clinicians, and evaluating health outcomes, cost, and utilization data.²⁰⁻²³

A recently published study of potentially inappropriate medication (PIM) use with the Beers criteria in a Medicare-managed care population found a PIM prevalence of 23% (541/2336). Those receiving a PIM had significantly higher total, provider, and facility costs and a higher mean number of inpatient, outpatient, and emergency department visits than comparisons after controlling for sex, Charlson Comorbidity Index, and total number of prescriptions.²⁰ Other studies have found that specific PIMs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and benzodiazepines have been associated with adverse outcomes and increased costs.¹⁸ In contrast, a recent study on the relationship between inappropriate drug use, functional status decline, and mortality in 3234 patients from the Duke cohort did not find an association with mortality and inappropriate drug use as determined by the Beers criteria after controlling for covariates.²⁴

In summary, these criteria have been used extensively for evaluating and intervening in medication use in older adults over the past decade. However, with the continuous arrival of new drugs on the market, increased knowledge about older drugs, and removal of older drugs from the market, these criteria must be updated on a regular basis to remain useful. Since the criteria were published in 1997, there has been an increase in the number of scientific studies addressing drug use and appropriateness in older adults, but there is still a lack of controlled studies in the older population and particularly in patients older than 75 years and patients with multiple comorbidities.²⁵

The purpose of this initiative was to revise and update the Beers criteria for ambulatory and nursing

Below are the Beers criteria published in 1997. In parts 1 and 2, we are first asking you to rate your level of agreement on these 1997 criteria.

Please answer the following questions regarding the use of medications *in adults 65 years or older:*

Please give one of the following answers:

1=Strongly Agree 2=Agree 3=Unsure 4=Disagree 5=Strongly Disagree
0=Unable to offer an opinion

1) Propoxyphene (Darvon) and combination products (Darvon with ASA, Darvon-N, and Darvocet-N) should be avoided.

1 2 3 4 5 0

Sample survey question.

facility populations older than 65 years in the United States. There were 3 main aims: (1) to reevaluate the 1997 criteria to include new products and incorporate new information available from the scientific literature, (2) to assign or reevaluate a relative rating of severity for each of the medications, and (3) to identify any new conditions or considerations not addressed in the 1997 criteria.

METHODS

There were 5 phases in the data collection for this study: (1) the review of the literature, (2) creation and mailing of the round 1 questionnaire, (3) creation of the second-round questionnaire based on round 1 and expert panel feedback, (4) convening of the expert panel and panel responses to the second-round questionnaire, and (5) completion and analysis of a third and final mailed questionnaire that measured the severity ratings of the PIMs to create the final revised list.

The criteria reviewed covered 2 types of statements: (1) medications or medication classes that should generally be avoided in persons 65 years or older because they are either ineffective or they pose unnecessarily high risk for older persons and a safer alternative is available and (2) medications that should not be used in older persons known to have specific medical conditions. The 2 statements each used a 5-point Likert scale and ask respondents to rate their agreement or disagreement with the statement from strongly agree (1) to strongly disagree (5), with the midpoint (3) expressing equivocation. The second type of question asked the respondents to evaluate the medication appropriateness given certain conditions or diagnoses (Figure). All questions included an option to not answer if the respondent did not feel qualified to answer. This methodology was similar to that used by Beers et al¹³ in the creation of the first 2 iterations of the criteria. The methodology used in the third iteration of the Beers criteria only differed in the number of panelists (13 in 1991; 6 in 1997; and 12 in 2002) and the use of a third-round survey for the severity ratings, which was done (in person) in the 1997 update of the criteria.

RESEARCH DESIGN

The modified Delphi method is a technique to arrive at a group consensus regarding an issue under investigation that was originally developed at the RAND Corporation (Santa Monica, Calif) by Olaf Helmer and Norman Dalkey.²⁵ The Delphi method is a set of procedures and methods for formulating a group judgment for a subject matter in which precise information is lacking (such as medication use in older adults). The Delphi method provides a means to reach consensus within a group of experts. The method relies on soliciting individual (often anonymous) answers to written questions by survey or other type of

communication. A series of iterations provides each individual with feedback on the responses of the others in the group. The final responses are evaluated for variance and means to determine which questions the group has reached consensus about, either affirmatively or negatively.

LITERATURE REVIEW

The selection of articles for formulating the survey involved 3 steps and was phase 1 of the study. First, we identified literature published since January 1994 in English, describing or analyzing medication use in community-living (ambulatory) older adults and older adults living in nursing homes. From that, we created a table and bibliography. We used MEDLINE, searching with the following key terms *adverse drug reactions*, *adverse drug events*, *medication problems*, and *medications and elderly* for all relevant articles published between January 1994 and December 2000. Second, we hand searched and identified additional references from the bibliographies of relevant articles. Third, all the panelists were invited to add references and articles after the first survey to add to the literature review. Each study was systematically reviewed by 2 investigators using a table to outline the following information: type of study design; sample size; medications reviewed; summary of results and key points; quality, type and category of medication addressed; and severity of the drug-related problem.

EXPERT PANEL SELECTION

The panel of members were invited to participate via letter by the 4 investigators and a consultant and represented a variety of experience and judgment including extensive clinical practice, extensive publications in this area, and/or senior academic rank. They were also chosen to represent acute, long-term, and community practice settings with pharmacological, geriatric medicine, and psychiatric expertise. Lastly, they were selected from geographically diverse parts of the United States. We initially invited (via regular mail) 16 potential participants with nationally and/or internationally recognized expertise in psychopharmacology, pharmacoepidemiology, clinical geriatric pharmacology, and clinical geriatric medicine to complete our survey. Our response rate for the initial invitation to participate as a panelist was 75% (12/16). Our final panel thus consisted of 12 experts who completed all rounds of the survey.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

We used the systematic review of the literature to construct the first round questionnaire. The first-round survey contained 4 sections. Parts 1 and 2 reviewed the latest 1997 criteria. Parts 3 and 4 were medications added for the 2002 update for medications alone (part 3) and medications considering diagnoses and conditions. Parts 3 and 4 included 29 new questions about medications or medication classes and conditions. The last question in part 4 asked panel members to add medications to the list. The panel was then surveyed via Delphi technique to determine concordance/consensus with the round 1 survey and invited to add additional medications prior to and during the second-round meeting.

We created the second and third questionnaires (severity ratings) from panel input and the results of the previous round survey. We completed all mailed and face-to-face rounds between October 2001 and February 2002. We constructed the questionnaire statements according to the original Beers criteria published in 1991 and the updated criteria published in 1997. The instructions accompanying the survey asked the respondents to consider the use of medications only in adults 65

years and older. The second-round survey included the statements included from round 1 and any statements added by the experts from the first round. In the second round and the face-to-face meeting, the respondents were given information about their answers and the anonymous answers of the other members of the group and were given the opportunity to reconsider their previous response.

After analyzing the responses from the first round of the survey, we examined each question for inclusion or exclusion in the revised criteria or for further consideration in the second round of the survey. We calculated the mean rating and corresponding 95% confidence interval (CI) of each statement or dosing question collected from the first round of the survey. Those statements whose upper limit of the 95% CI was less than 3.0 were included in the updated criteria. Those statements or dosing questions whose lower limit of the 95% CI was greater than 3.0 were excluded from the updated criteria. Statements whose 95% CI included the value of 3.0 were included for further determination in the second-round face-to-face meeting.

The face-to-face meeting was convened on December 10, 2001, in Atlanta, Ga. Each panel member was given the results of the first-round survey and the added medications (from the other panel members) to review approximately 10 days before the meeting. For statements that needed further examination (neither included or excluded during round 1), each rater was given his or her previous rating and the mean rating of the group of experts in the second survey.

Any additional statements or dosing questions that had been made on the open-ended portion of the first round of the survey by any expert was included in the survey for the second round. Forty-four questions were added by expert panelists during round 1 of the survey, and 9 questions were added during the round 2 in-person survey and voted on during the in-person meeting. These questions/medications made up part 5 of the survey. Twenty-four questions from parts 3 and 4 had 95% CIs greater than 3.0 after the round 1 survey. During the second-round face-to-face meeting, the group debated these remaining statements and then rated them using the same Likert scale. The mean rating and 95% CI were calculated. The technique used for the first round for inclusion or exclusion of the statement or dosing question in the updated criteria was used. Those statements whose 95% CI included 3.0 were excluded from the updated criteria. Lastly, in January 2002, we surveyed panelists on a 5-point scale for the severity of the potential medication problem.

RESULTS

The final criteria are listed in **Table 1** and **Table 2**. Table 1 contains 48 individual medications or classes of medications to avoid in older adults and their potential concerns. Table 2 lists 20 diseases or conditions and medications to be avoided in older adults with these conditions. Sixty-six of these potentially inappropriate drugs were considered by the panel to have adverse outcomes of high severity. New conditions and diagnoses that were addressed this time included depression, cognitive impairment, Parkinson disease, anorexia, and malnutrition, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and obesity.

A total of 15 medications/medication classes were dropped or modified from the 1997 to the 2002 update from the round 1 survey. Most of the medications dropped since 1997 were those that were associated with diagnoses or conditions. The following medications were voted to be dropped

Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions

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

(continued)

Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions (cont)

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

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

or modified from the criteria by the panelists since the 1997 publication: phenylbutazone, oxybutynin chloride, β -blockers, corticosteroids with persons with diabetes; sedative-hypnotics in persons with chronic obstructive pulmonary disease; β -blockers in persons with asthma; β -blockers in persons with peripheral vascular disorder; β -blockers in persons with syncope and falls; narcotics in persons with bladder outflow obstruction; and theophylline sodium glycinate in persons with insomnia (**Table 3**). Oxybutynin was modified by not including the extended-release formula, which the panel believed had fewer adverse effects. Reserpine was changed to be avoided only at doses greater than 0.25 mg, and disopyramide phosphate avoidance now only refers to the non-extended release formulation. New information about β -blockers in elderly patients led the panel to drop this class of drugs from the list. The other criteria dropped involved use of drugs in the setting of a comorbid condition or drugs

that are off the market. The expert panelists could not reach consensus about adding questions regarding setting maximum dosages for sedative-hypnotics, antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants that do not have specific recommendations from the manufacturer, though there was agreement that consideration of changes in pharmacokinetics were important in older patients in preventing problems caused by excessive dosages and usage.

This update also includes several medications that have new information or have come to market since the last study of the Beers criteria was published (1997), including selective serotonin reuptake inhibitors, amiodarone, and fluoxetine hydrochloride. The panel also voted to add methyltestosterones, amphetamines, and bupropion hydrochloride to the list of medications to be avoided in older adults. Tables 1 and 2 state why medications were added since 1997, and Table 3 summarizes all the changes to the

Table 2. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Considering Diagnoses or Conditions

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

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

Beers criteria since 1997, including medications that were added, dropped, or modified.

COMMENT

This study is an important update of previously established criteria that have been widely used and

cited.^{16,20,22,23,26-29} The application of the Beers criteria and other tools for identifying PIM use will continue to enable providers to plan interventions for decreasing both drug-related costs and overall costs and thus minimize drug-related problems.^{9,30} Such tools are also vitally important to managed care organizations, pharmacy benefit plans, and both acute and long-term health care in-

Table 3. Summary of Changes From 1997 Beers Criteria to New 2002 Criteria

Medicines Modified Since 1997 Beers Criteria	
1. Reserpine (Serpasil and Hydropres)*	3. Iron supplements >325 mg†
2. Extended-release oxybutynin (Ditropan XL)‡	4. Short-acting dipyridamole (Persantine)‡
Medicines Dropped Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	
1. Phenylbutazone (Butazolidin)	6. Metoclopramide (Reglan) with seizures or epilepsy
Considering Diagnoses	7. Narcotics with bladder outflow obstruction and narcotics with constipation
2. Recently started corticosteroid therapy with diabetes	8. Desipramine (Norpramin) with insomnia
3. β -Blockers with diabetes, COPD or asthma, peripheral vascular disease, and syncope or falls	9. All SSRIs with insomnia
4. Sedative hypnotics with COPD	10. β -Agonists with insomnia
5. Potassium supplements with gastric or duodenal ulcers	11. Bethanechol chloride with bladder outflow obstruction
Medicines Added Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	
1. Ketorolac tromethamine (Toradol)	15. Desiccated thyroid
2. Orphenadrine (Norflex)	16. Ferrous sulfate >325 mg
3. Guanethidine (Ismelin)	17. Amphetamines (excluding methylphenidate and anorexics)
4. Guanadrel (Hylorel)	18. Thioridazine (Mellaril)
5. Cyclandelate (Cyclospasmol)	19. Short-acting nifedipine (Procardia and Adalat)
6. Isoxsuprine (Vasodilan)	20. Daily fluoxetine (Prozac)
7. Nitrofurantoin (Macroban)	21. Stimulant laxatives may exacerbate bowel dysfunction (except in presence of chronic pain requiring opiate analgesics)
8. Doxazosin (Cardura)	22. Amlodarone (Cordarone)
9. Methyltestosterone (Android, Virilon, and Tesirad)	23. Non-COX-selective NSAIDs (naproxen [Naprosyn], oxaprozin, and piroxicam)
10. Mesoridazine (Serenil)	24. Reserpine doses >0.25 mg/d
11. Clonidine (Catapres)	25. Estrogens in older women
12. Mineral oil	
13. Cimelidine (Tagamet)	33. Decongestants with bladder outflow obstruction
14. Ethacrynic acid (Edecrin)	34. Calcium channel blockers with constipation
Considering Diagnoses	35. Phenylpropanolamine with hypertension
26. Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-anilirpyline (Limbital), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene) with COPD, stress incontinence, depression, and falls	36. Buproprion (Wellbutrin) with seizure disorder
27. Propantheline with COPD/asthma	37. Olanzapine (Zyprexa) with obesity
28. Anticholinergics with stress incontinence	38. Metoclopramide (Reglan) with Parkinson disease
29. Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepine hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride) with syncope or falls and stress incontinence	39. Conventional antipsychotics with Parkinson disease
30. Short to intermediate and long-acting benzodiazepines with syncope or falls	40. Tacrine (Cognex) with Parkinson disease
31. Clopidogrel (Plavix) with blood-clotting disorders receiving anti-coagulant therapy	41. Barbiturates with cognitive impairment
32. Tolterodine (Detrol) with bladder outflow obstruction	42. Antispasmodics with cognitive impairment
	43. Muscle relaxants with cognitive impairment
	44. CNS stimulants with anorexia, malnutrition, and cognitive impairment

Abbreviations: CNS, central nervous system; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

*Reserpine in doses >0.25 mg was added to the list.

†Ditropan was modified to refer to the immediate-release formulation only and not Ditropan XL and iron supplements was modified to include only ferrous sulfate.

‡Do not consider the long-acting dipyridamole, which has better properties than the short-acting dipyridamole in older adults (except with patients with artificial heart valves).

stitutions. However, to remain useful, criteria must be regularly updated and must take into account the ever-increasing, evidence-based literature in the area of medication use in older adults.

The argument in favor of using explicit criteria in prescribing practice is overwhelming: improvements in therapeutic practices and reduction in medication-related ADEs will increase the quality of care and enhance patient outcome at the same time as optimizing resource utilization and promoting fiscal prudence. These criteria, though widely used, have been controversial because of their adoption by nursing home regulators and have been criticized

at times as too simplistic and limiting the freedom of physicians to prescribe.³¹⁻³⁵ However, we believe that thoughtful application of the updated 2002 Beers criteria and other tools for identifying PIM use can enable providers and insurers to plan interventions aimed at decreasing drug-related costs and overall health care costs, while reducing ADE-related admissions in elderly patients^{9,30} and improving care. The updated Beers criteria will enable everyone from individual physicians to health care systems to integrate the new criteria-based prescribing recommendations into their organic, mechanical, and electronic information systems.

The proponents of explicit criteria and evidence-based prescribing are among the biggest players in the health care industry: the IOM, the CMS, the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), and the American Association of Health Plans (AAHP), to name but four.^{36,37} Indeed, finding a voice of dissent is challenging. In "Crossing the Quality Chasm" the IOM³⁸ presents a template for the future, when the traditional values of physician integrity, altruism, knowledge, skill, and dedication to lifelong patient care are seamlessly integrated into an information era of point-of-care, computerized decision support that facilitates appropriate care using the available resources. The updated Beers criteria are one component of that movement, enabling all parties, from providers to insurers, to integrate our recommendations into their clinical information systems.

Given the aforementioned, there appears to be a potential niche for the Beers criteria in fulfilling the missions of the IOM, CMS, AHRQ, and AAHP. However, translating research into measurable quality improvement may be more challenging. In the first instance, despite the much-lauded public statements about quality by many (including the above organizations), there is widespread recognition that perhaps cost containment is the principal driver of change in the health care world.³⁹ Individual health care providers and organizations will demand objective evidence that implementation of the updated Beers criteria (or, indeed, other inappropriate medication guides) will result in objective, quantifiable improvements in the clinical effectiveness and cost-effectiveness of health care services. To date, despite extensive literature demonstrating association—based on retrospective studies on administrative data—there is an absence of rigorous, prospective research in this field. We (D.M.F., J.L.W., and J.R.M.) are completing a randomized controlled study among a Medicare managed care population at this time, using the 1997 medication criteria for older adults. Well-controlled studies are needed that show prospectively that using these criteria make a difference in patient outcomes.³¹

These criteria have some limitations, however, and must be regularly updated to remain useful to both clinicians, health care administrators, and researchers. These criteria are meant to apply to the general population of patients 65 years and older, thus some that are not appropriate for significantly older or more frail persons do not appear in this list. These criteria are not meant to regulate practice in a manner to which they supersede the clinical judgment and assessment of the physician or practitioner. In addition, defining inappropriate medications by specific lists of medications rather than other mechanisms may miss some problems such as the underuse and interactions of drugs in older people.^{26,40} A true meta-analysis was not conducted for this study. Lastly, this study has the same limitations previously documented regarding the use of the Delphi technique.^{25,41}

A further challenge to adoption of the Beers criteria will come from the information systems and information technology sector. Despite phenomenal advances in hardware and software, decision support systems continue to have significant limitations, and presenting the right information to the right person at the point of

clinical need remains a challenge for the information systems and information technology engineer, the behavior change specialist, and the medical profession.¹²

Accepted for publication March 28, 2003.

This research was supported by a grant from the Medical College of Georgia (Augusta) and University of Georgia (Athens) Combined Intramural Grant Program.

We thank Judy Johnson, MAT, R. C. Robinson, BS, and Alison Maclean, BA, for assistance with data management and manuscript preparation. We acknowledge the following individuals for contributing their expertise to this study as panel members: Maude Babington, PharmD (Babington Consulting, LLC, Boulder, Colo); Manju T. Beier, PharmD (The University of Michigan, Ann Arbor); Richard W. Besdine, MD (Brown University, Providence, RI); Jack Fincham, PhD (University of Kansas, Lawrence); F. Michael Gloth III, MD (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md); Thomas Jackson, MD (Medical College of Georgia, Augusta); John E. Morley, MD (Saint Louis University Health Sciences Center, St Louis, Mo); Becky Nagle, PharmD, BCPC (Medco Health Solutions, Franklin Lakes, NJ); Todd Semla, PharmD, MS (Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, Ill); Mark A. Stratton, PharmD (University of Oklahoma, Oklahoma City); Andrew D. Weinberg, MD (Emory University School of Medicine, Atlanta, Ga).

Corresponding author and reprints: Donna M. Fick, PhD, RN, Center for Health Care Improvement, Department of Medicine, Medical College of Georgia, HB 2010, 1467 Harper St, Augusta, GA 30912 (e-mail: dfick@mail.mcg.edu).

REFERENCES

1. Hanlon JT, Schmader KE, Kornkowski MJ, et al. Adverse drug events in high-risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:945-948.
2. Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med*. 1997;157:2089-2096.
3. Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:194-197.
4. Cooper JW. Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J*. 1999;92:485-490.
5. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, eds. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 1999. Available at: http://books.nap.edu/html/to_err_is_human/. Accessed March 14, 2001.
6. Perry DP. When medicine hurts instead of helps. *Consultant Pharmacist*. 1999; 14:1326-1330.
7. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al, the Adverse Drug Events Prevention Study Group. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997; 277:307-311.
8. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995;155:1949-1956.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-1205.
10. Hanlon JT, Landsman PB, Cowan K, et al. Physician agreement with pharmacist-suggested drug therapy changes for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2735-2737.
11. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-1051.
12. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-1536.
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollingsher J, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-1832.
14. McLeod JP, Huang AR, Tamblyn RM. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156:385-391.

15. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998;44:944-948.
16. Golden AG, Preston RA, Barnett SD, Llorente M, Hamdan K, Silverman MA. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:948-953.
17. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med.* 2000;160:2825-2831.
18. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996;25:373-396.
19. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med.* 1998;339:875-882.
20. Fick DM, Waller JL, Maclean JR, et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Managed Care Pharm.* 2001;7:407-413.
21. Kauflman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 2002;287:337-344.
22. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:26-34.
23. Morley JE. Drugs, aging, and the future [editorial]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57A:M2-M6.
24. Hanlon J, Fillenbaum G, Kuchibhatla M, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care.* 2002;40:166-176.
25. Dalkey N, Brown B, Cochran S. *The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates.* Santa Monica, Calif: Rand Corp; November 1969. Publication RM-6115-PR.
26. Rochon P, Gurwitz J. Prescribing for seniors. *JAMA.* 1999;282:113-115.
27. Aparasu RR, Fliglner SE. Inappropriate medication prescribing for the elderly by office-based physicians. *Ann Pharmacother.* 1997;31:823-829.
28. Dhalla I, Anderson G, Mandanri M, Bronskill S, Sykora K, Rochon P. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:995-1000.
29. Sloane P, Zimmerman S, Brown L, Ives T, Walsh J. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1001-1011.
30. Cooper JW, Wade WE. Repeated unnecessary NSAID-associated hospitalizations in an elderly female: a case report. *Geriatr Drug Ther.* 1997;12:95-97.
31. Avorn J. Improving drug use in elderly patients: getting to the next level. *JAMA.* 2001;286:2866-2868.
32. Rusch JM, Page RL II. Inappropriate prescribing for elderly patients. *JAMA.* 2002;287:1264-1265.
33. Slater EJ. Polypharmacy in skilled-nursing facilities [letter]. *Ann Intern Med.* 1993;118:649.
34. Ashburn PE. Polypharmacy in skilled-nursing facilities [letter]. *Ann Intern Med.* 1993;118:649-650.
35. Terplan M. Polypharmacy in skilled-nursing facilities [letter]. *Ann Intern Med.* 1993;118:650.
36. Centers for Medicare and Medicaid Services Web site. Available at: <http://cms.hhs.gov/>. Accessed April 8, 2002.
37. American Association of Health Plans Web site. Available at: <http://www.aahp.org/>. Accessed April 8, 2002.
38. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm.* Washington, DC: Institute of Medicine Press; 2001.
39. DesHarnais SJ, Fortham MT, Homa-Lowry JM, Woosler LD. Risk-adjusted clinical quality indicators: indices for measuring and monitoring rates of mortality, complications, and readmissions. *Qual Manag Health Care.* 2000;9:14-22.
40. Hanlon JT, Schmader K, Ruby C, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:200-209.
41. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32:1008-1015.
42. Colera E. When conversation is better than computation. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7:277-286.

Annexe 2 :



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

La Revue de médecine interne 30 (2009) 592–601

Elsevier Masson France
 EM consulte
www.em-consulte.com

la revue de
médecine interne

Mise au point

Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française

Potentially inappropriate medications in the elderly: Interest of a list adapted to the French medical practice

M.-L. Laroche^a, F. Bouthier^b, L. Merle^a, J.-P. Charmes^{b,*}

^a Service de pharmacologie-toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France

^b Service de soins de suite gériatriques, hôpital Rebeyrol, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France

Disponible sur Internet le 23 septembre 2008

Résumé

La iatrogénie médicamenteuse est fréquente en gériatrie. Il est possible de la limiter par une prescription adaptée. Les médicaments potentiellement inappropriés sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable ou qui ont une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. Un consensus d'experts a permis de proposer une nouvelle liste de médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus, en tenant compte des pratiques médicales françaises. Les médicaments ou classes médicamenteuses proposés dans cette liste sont d'une manière générale et dans la mesure du possible à éviter chez les personnes âgées, mais peuvent être prescrits dans un contexte clinique particulier à partir du moment où le rapport bénéfice/risque est bien évalué. La liste française proposée peut être considérée comme un indicateur épidémiologique de la qualité de la prescription médicamenteuse en gériatrie et comme un guide de prescription pour alerter le médecin et l'aider à choisir une alternative médicamenteuse. Ce guide pourrait être soutenu par des actions de formation des prescripteurs et de sensibilisation des malades. Il sera nécessaire de mettre à jour régulièrement cette liste française pour l'adapter à l'évolution des connaissances des effets des médicaments chez les personnes âgées et du marché pharmaceutique.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Drug induced adverse effects are frequently encountered in geriatrics. Their occurrence can be limited by an adapted prescription. Potentially inappropriate medications are drugs with an unfavourable benefit to risk ratio when other safer or more efficient therapeutic alternatives are available. An expert consensus allowed us to establish a new list of potentially inappropriate medications for people aged 75 or over, taking into account French prescribing habits. The drugs or the drug-classes proposed in this list are, generally speaking, and when possible, to be avoided in the elderly, but can be prescribed at times, under special clinical conditions, provided that the benefit to risk ratio is assessed. The French list proposed here could be considered as (i) an epidemiological tool for evaluating the quality of drug prescription in geriatrics and as (ii) a prescription guide, suggesting an alternative treatment whenever a therapeutic alarm is raised. This guide could be used both as a base for the education of prescribers and as a way of increasing patients awareness. This French list should be kept up-to-date so as to remain adapted to the evolution of the knowledge on the effect of drugs in the elderly and of the pharmaceutical market.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Personnes âgées ; Médicaments inappropriés ; France ; Iatrogénie médicamenteuse

Keywords: Elderly; Inappropriate medications; France; Adverse drug reactions

1. Introduction

Les modifications physiologiques et pathologiques survenant chez les personnes âgées sont à l'origine d'une fragilité qui les rend plus sensibles à l'action et aux effets indésirables potentiels

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-pierre.charmes@chu-limoges.fr (J.-P. Charmes).

de certains médicaments. La iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique fréquent dans cette population [1,2]. De plus, certains médicaments peuvent être considérés comme potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou en raison d'une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. Afin de suivre l'objectif fixé par la loi de Santé publique du 9 août 2004 visant à réduire les effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées, la création d'un indicateur de qualité et d'un guide de prescription médicamenteuse en gériatrie apparaît indispensable [3]. C'est pour répondre en partie à cet objectif que nous avons élaboré une nouvelle liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées correspondant à la pratique médicale française.

2. Actualités

2.1. Des listes de MPI en gériatrie ont été publiées aux États-Unis et au Canada

Des listes de MPI ont été établies dans un but épidémiologique d'estimation de la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie, ce qui a aussi permis de déterminer les facteurs de risque associés à l'exposition à ces produits dans une population de personnes âgées. Aux États-Unis, Beers fut le premier auteur à publier une telle liste en 1991, qui fut remise à jour en 1997 et en 2003 [4,6]. En 2001, Zhan et al. ont proposé une variante en classant les médicaments en trois catégories : médicaments qui sont toujours à éviter (11 médicaments), médicaments qui sont rarement appropriés (huit médicaments), médicaments parfois indiqués mais mal utilisés (14 médicaments) [7]. Au Canada, McLeod et al. ont proposé une autre liste de médicaments inappropriés en raison d'un désaccord sur l'inclusion de certains médicaments par Beers ; ils ont introduit notamment la notion d'interactions maladie/médicament et médicament/médicament [8].

Ces trois items (médicaments, interactions maladie/médicament et médicament/médicament) constituent l'ensemble des critères qualifiant la prescription inappropriée en gériatrie. Ces critères ont été déterminés à partir de consensus d'experts fondés sur la méthode Delphi à deux tours [4–8]. Cette méthode de consensus validée a déjà été utilisée dans différents domaines de la santé [9–11].

2.2. Les listes nord-américaines de MPI ont des limites pour une application en France

Ces listes nord-américaines sont utilisées dans de nombreux pays. Elles sont pourtant mal adaptées à la situation européenne où, à l'intérieur même de l'Europe, il existe des différences de disponibilité de médicaments, de pratiques médicales, de niveaux socioéconomiques, de systèmes de régulation sanitaire [12]. En France, le problème de la consommation de médicaments inappropriés chez des personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile a été évalué à partir des données de la cohorte 3C en utilisant la liste de Beers de 1997 adaptée à la pratique

médicale française. Cependant, une telle adaptation a plusieurs limites. La méthodologie d'élaboration n'était pas précisée dans l'article [13]. Elle reposait sur une confrontation d'opinions de pharmacologues et de gériatres lors de réunions face à face, alors que les critères américains et canadiens s'appuyaient sur la méthode Delphi. Des critères avaient été enlevés (critères comportant la notion de dose, critères tenant compte d'une situation clinique particulière), car non disponibles dans la cohorte, et d'autres avaient été ajoutés (prise concomitante d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), prise concomitante d'au moins deux psychotropes de la même classe thérapeutique, consommation de médicaments avec des propriétés anticholinergiques autres que ceux figurant dans la liste de Beers). De plus, cette adaptation avait été élaborée en 2001 et nécessitait donc une mise à jour. Enfin, elle ne proposait aucune alternative médicamenteuse.

C'est cette même adaptation française de la liste de Beers qui a été utilisée pour étudier des patients hospitalisés dans le service de médecine gériatrique du CHU de Limoges [14,15].

3. Points forts

Une liste de MPI adaptée à la pratique médicale française vient d'être proposée par notre équipe pour être utilisée chez des malades de 75 ans et plus. La méthodologie est détaillée dans l'article de Laroche et al. [16]. Ce travail s'appuie sur la méthode de consensus Delphi à deux tours. Quinze experts français répartis sur le territoire et dans les spécialités concernées par les médicaments en gériatrie ont été sollicités pour réaliser cette liste : cinq gériatres, cinq pharmacologues, deux médecins généralistes titulaires d'une capacité de gériatrie (l'un exerçant en milieu urbain, l'autre en milieu rural), deux pharmaciens (l'un exerçant en officine, l'autre en milieu hospitalier) et un pharmacopédiologue. Après une synthèse de la littérature, les experts ont été consultés pour se prononcer sur l'ensemble des critères pris en compte dans les listes déjà publiées et concernant les médicaments disponibles en France. De plus, ils étaient invités à faire des propositions. Lors d'un premier tour, les avis des experts sur la question posée ont été recueillis, puis un nouveau questionnaire après synthèse des réponses était proposé à ces mêmes experts. Lors de ce deuxième tour, les experts ont tranché définitivement en fonction des nouveaux arguments apportés. Ils ont aussi indiqué à partir de quel âge devait s'appliquer la liste, quelles étaient les alternatives médicamenteuses plus sûres, et ont classé les critères en trois catégories : (a) rapport bénéfice/risque défavorable, (b) efficacité discutable, (c) rapport bénéfice/risque défavorable et efficacité discutable.

Au total, cette liste française contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et cinq situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique). Vingt-cinq critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, un critère à une efficacité discutable et huit critères à un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable (Tableau 1). Cette liste s'applique aux personnes âgées de 75 ans et plus et propose des alternatives thérapeutiques.

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

Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques	
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométabacine par voie générale	Chrono-Indocid®, Indocid®, Dolcidium® Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 ^e intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine®*	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométabacine 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®, Défanyl®, Laroxyl®, Elavil®, Ludomil®, Prothiadene®, Quitaxon®, Surmontil®, Tofranil®	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphenazine, propérciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil®, Moditen®, Modecate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilafan Retard®	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quiétapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène®	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, carboxamine, hydroxyzine, bromophéniramine, dexchlorophéniramine, dexchlorophéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan®, Primalan®, Quittadil®, Théralène®, Sirop Teyssèdre®, Allergefon®, Atarax®, Dimégan®, Polaramine®, Célestamine®, Périactine®, Aphilan®	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, tolterodine, solifénacine	Ditropan®, Driptane®, Détrusitol®, Vésicare®	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium 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

<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil®, Valium®, Novazam® Gé, Librax®, Lysanxia®, Urbanyl®, Nordaz®, Victan®, Mogadon®, Rohypnol®, Tranxene®, Noctran®, Nuctalon®	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthyldopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet®, Catapressan®, Physiotens®, Hyperium®, Estulic®	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, nicardipine	Adalate®, Loxen® 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Tensionorme®	Somnolence, 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 digitoxine 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 digitoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Isorythm®, Rythmodan®	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid®	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	Tagamet®, Stomédine®	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, boudaine, séné, aloès du Cap...	Contalax®, Dulcolax®, Prépacol®, Jamylène®, Fructines®	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémiants</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral®, Ozidia LP®	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiants 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®, Baclofène®, Lioresal®, Myolastan®, Panos®, Mégavix®	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 cardiaque : urapidil, prazosine	Eupressyl®, Médiatensyl®, Minipress®, Alpress®	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	
<i>Critère avec une efficacité discutable</i>				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydrergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracetam	Hydergine®, Capergyl®, Vasobral®, Iskedy®, Ginkogink®, Tanakan®, Tramisol®, Sermion®, Praxilène®, Naftilux®, Gévatran®, Diactane®, Torental®, Hatial®, Pentoflux® Ge, Trivastal®, Carlytène®, Cervoxan®, Iskedy®, Rhéobral®, Rutovincine®, Vincarutine®, Vinca® Axonyl®, Gabacet®, Nootropy®	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, oxazepam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, tétrazépam > 1,5 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétabzépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j

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

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

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

Kaologeais®
Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmofex®, Géluvaline®, Supponaline®, Diarsed®

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

Phloroglucinol, mèbérérine

29

Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques

30

Antinauséaux, antirhinite, antitussifs, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméhydrinate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...

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

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

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

Antiagrégant plaquettaires

31

Dipyridamole

Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®

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

Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

Antimicrobien

32

Nitrofurantoïne

Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®

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)

Associations médicamenteuses	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique ; 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentées ; 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 anticholinesterasiques		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 anticholinesterasiques	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.

4. Perspectives

4.1. Cette liste est adaptée à la pratique médicale française

En effet, mieux qu'avec les listes nord-américaines, cette liste permet d'apprécier la réalité de la consommation des médicaments inappropriés chez les personnes âgées en France. Son élaboration a regroupé des experts d'horizons médicaux divers répartis sur le territoire, permettant ainsi d'avoir un large point de vue des pratiques médicales françaises. Plusieurs médicaments indiqués dans les listes nord-américaines n'ont pas été sélectionnés car ils n'étaient pas disponibles sur le marché français, ou bien ne l'étaient plus, ayant été jugés inefficaces et dangereux à un moment donné. C'est le cas, par exemple, des barbituriques retrouvés dans certaines spécialités pour le traitement des signes fonctionnels des dysnéurotonies (nervosité, anxiété, palpitations, insomnie) ; le phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie n'est bien sûr pas à considérer comme un médicament inapproprié. D'autres médicaments n'ont pas été retenus car ils ne correspondent pas à notre pratique médicale. C'est le cas, par exemple, des estrogènes qui ne sont pas prescrits seuls dans la ménopause, mais toujours en association avec un progestatif. Les opinions françaises ont été opposées aux américaines pour certains produits, comme par exemple l'amiodarone et le dextropropoxyphène. L'amiodarone est un anti-arythmique jugé inapproprié dans la dernière liste américaine à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ainsi que de son manque d'efficacité. Or, plusieurs publications montrent l'efficacité de cet anti-arythmique dans la fibrillation auriculaire chez les personnes âgées [17,18] et le problème de l'allongement de l'intervalle QT n'est pas spécifique à l'amiodarone, tous les anti-arythmiques étant arythmogènes. Les effets indésirables de l'amiodarone sont certes fréquents (notamment thyroïdiens), parfois graves (pulmonaires, neurologiques...), mais les autres anti-arythmiques ne sont pas sans inconvenient chez les personnes âgées. L'association dextropropoxyphène-paracétamol, jugée inappropriée aux États-Unis, ne présente pas plus de risque chez les personnes âgées en pratique clinique que d'autres antalgiques opioïdes [19]. Cette association semble au moins aussi efficace et mieux supportée que les associations paracétamol-codéine ou paracétamol-tramadol ; il existerait moins de risque d'accoutumance qu'avec la codéine. Par conséquent, amiodarone et dextropropoxyphène n'ont pas été considérés à ce jour comme des médicaments inappropriés en France par la majorité des experts.

4.2. Cette liste a été conçue pour des personnes âgées de 75 ans et plus

À l'inverse des études nord-américaines qui avaient proposé leurs recommandations dès l'âge de 65 ans, la liste française a préféré s'appuyer sur la définition gériatrique de l'âge de 75 ans correspondant en général à l'âge à partir duquel les modifications physiologiques, la fréquence des comorbidités, la baisse de l'état général et de l'autonomie, favorisent une situation de fragilité qui augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux.

4.3. Cette liste est un indicateur épidémiologique

Cette notion de liste de MPI a été conçue d'abord pour une approche épidémiologique de la consommation des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable chez les personnes âgées. À ce titre, elle constitue un indicateur de qualité de la prescription en gériatrie.

Le raisonnement pour juger du caractère inapproprié d'un critère doit être conçu pour une situation générale et non pour un cas particulier. Une telle approche populationnelle s'est révélée être une difficulté pour les experts qui avaient tendance parfois à argumenter l'utilisation possible d'un médicament dans un contexte particulier. Ce fut le cas avec les AINS. Les AINS étaient proposés comme inappropriés dans la liste canadienne car ils sont de gros pourvoyeurs d'effets indésirables. Les trois critères proposés aux experts français (utilisation au long cours d'AINS, utilisation au long cours d'AINS en cas d'hypertension artérielle, utilisation au long cours d'AINS en cas d'insuffisance rénale) ont été vivement débattus pendant ce consensus. Il s'est avéré qu'il était difficile d'être catégorique en jugeant ces critères comme inappropriés car il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses plus sûres et aussi efficaces dans le traitement des douleurs inflammatoires ou arthrosiques. Les terrains d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale ne sont pas des contre-indications absolues à l'utilisation des AINS mais demandent des précautions d'emploi particulières (adaptation de la posologie au terrain, correction d'une déshydratation, surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle). L'utilisation prolongée d'AINS augmente le risque d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, de saignement digestif, voire de thrombose. Pour prévenir ces effets, il faut limiter l'utilisation continue des AINS chez les personnes âgées et adopter les doses minimales efficaces.

4.4. Cette liste peut constituer un référentiel de prescription en pratique clinique gériatrique

Dans cette éventualité, la diffusion de cette liste doit s'accompagner de plusieurs réserves :

- même si les médicaments de cette liste peuvent être considérés comme inappropriés, ils ne sont pas pour autant contre-indiqués ;
- le rapport bénéfice/risque de ces médicaments doit être estimé dans la situation clinique du moment pour chaque patient ;
- ces critères ont été construits sur la base d'une opinion d'experts et non pas sur une méthodologie fondée sur les preuves ;
- il s'agit au départ d'un outil épidémiologique pour évaluer la fréquence d'une prescription suboptimale chez les personnes âgées.

Les raisons du caractère inapproprié des critères et les alternatives médicamenteuses proposées renforcent l'intérêt d'utiliser cette liste comme un référentiel de prescription chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Mais les limites méthodologiques que l'on vient de voir plaident pour le faire avec précaution. Les

médicaments de cette liste doivent être évités d'une manière générale, et dans la mesure du possible, chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

La notion de médicaments inappropriés n'a rien à voir avec une éventuelle contre-indication qui relèverait d'une pathologie sous-jacente, mais non de l'âge. En effet, on peut être confronté à un médicament hors liste, contre-indiqué chez une personne âgée comme chez une personne plus jeune souffrant d'une pathologie spécifique, par exemple, un bêtabloquant en cas d'anomalie de conduction. Il peut s'agir également d'un médicament figurant dans cette liste, qui peut être contre-indiqué aussi quel que soit l'âge, devant la présence d'une pathologie donnée, comme une benzodiazépine en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

Cette liste française doit être plutôt considérée comme une aide pour les prescripteurs, les incitant à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils veulent prescrire en fonction des situations cliniques données. Elle constitue un guide de prescription. La diffusion de cette liste peut être utile pour tous les médecins amenés à prendre en charge une personne âgée : médecins généralistes, gériatres ou autres spécialistes.

Prenons l'exemple de la prise en charge des troubles neuropsychiatriques chez les personnes âgées. L'anxiété, le syndrome dépressif, les troubles du sommeil et du comportement, l'agitation, sont des situations fréquemment rencontrées. La prescription des psychotropes est donc fréquente mais aussi pourvoyeuse d'effets indésirables dans cette population [15]. La prescription de benzodiazépines chez une personne démente est considérée inappropriée en raison des propriétés amnésiantes de ces produits qui vont aggraver les troubles de la mémoire et de la vigilance. Les antidépresseurs imipraminiques et les neuroleptiques de type phénothiazine (critères 4, 5) ont des propriétés anticholinergiques, ce qui doit les faire éviter chez les malades âgés. Cependant, on peut concevoir leur prescription, en deuxième intention, en cas d'échec des alternatives thérapeutiques proposées. Le méprobamate, considéré par Beers comme inapproprié, est proposé comme une alternative aux phénothiazines dans les troubles du comportement des personnes âgées, pour éviter d'avoir recours à des neuroleptiques atypiques (critère 5). En revanche, l'utilisation du méprobamate dans une indication digestive (critère 28) est inappropriée car le rapport bénéfice/risque est défavorable et l'efficacité discutable. La fluoxétine, considérée inappropriée par les Américains en raison de sa longue demi-vie (quatre à six jours), n'a pas été retenue dans la liste française. La fluoxétine présente les mêmes effets indésirables que les autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) ; il suffit d'adapter les doses à cette longue demi-vie. Face aux antidépresseurs imipraminiques considérés comme inappropriés en raison de leurs propriétés anticholinergiques (critère 4), les IRS sont une alternative thérapeutique plus sûre dans les troubles dépressifs du sujet âgé.

Cinq situations cliniques particulières (critères 21–25 : hypertrophie prostatique, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation) ont été proposées dans cette liste française. L'objectif n'était pas de reprendre les contre-indications médicamenteuses connues pour ces situations

cliniques. Il s'agissait de définir des situations fréquemment rencontrées où l'utilisation de certains médicaments ou classes médicamenteuses doit être évitée.

Cette liste vise aussi à alerter sur des situations médicamenteuses dangereuses, inutiles, ou des associations de médicaments illogiques qui doivent être évitées chez les personnes âgées. Ainsi, on retrouve l'association d'au moins deux AINS (critère 3), l'association d'au moins deux psychotropes de la même classe thérapeutique (critère 33), l'association d'au moins deux médicaments anticholinergiques (critère 9), l'association d'un médicament ayant des propriétés anticholinergiques avec un anticholinestérase (critère 34). Cette dernière association (produit bloquant les récepteurs muscariniques et produit élévant le taux d'acétylcholine au niveau synaptique) risque d'aggraver les troubles cognitifs et de diminuer l'efficacité de l'anticholinestérase. Cette situation est fréquemment rencontrée [20]. Par ailleurs, l'efficacité discutable des vasodilatateurs cérébraux dans les déficits cognitifs les a fait considérer comme inappropriés (critère 26). Ce point de vue est appuyé par le rapport récent de la Commission de transparence qui a jugé que ces médicaments avaient un service médical rendu insuffisant dans l'indication des troubles cognitifs des personnes âgées [21]. Cette commission souligne que la consommation des vasodilatateurs cérébraux est plus forte en France que dans d'autres pays européens. Ces produits n'ont pas prouvé, après plusieurs années d'utilisation, leur intérêt thérapeutique mais participent aux risques liés à la polymédication [21].

4.5. Cette liste peut-elle jouer un rôle dans la régulation des dépenses de soins ?

Quelques études ont montré que la consommation de MPI entraînait des dépenses de santé supplémentaires [22]. La prescription de ces médicaments peut effectivement engendrer des dépenses pharmaceutiques inutiles si l'on considère qu'ils sont inefficaces et potentiellement dangereux. Aux États-Unis, la liste de Beers a déjà été utilisée comme moyen de régulation des prescriptions médicamenteuses ; cela a été contesté [23,24]. Les alternatives thérapeutiques proposées n'engendent des économies que si elles sont moins coûteuses et favorisent au contraire des dépenses supplémentaires si elles sont plus coûteuses.

On peut penser que la réduction de la polymédication et de son coût excessif passe par la non-prescription des médicaments inappropriés. Mais, il faut être sûr de l'intérêt, de l'efficacité et de la meilleure tolérance des alternatives proposées. Si on remplace les médicaments inappropriés par leurs alternatives, il n'y a pas de changement du nombre de médicaments prescrits. Ce problème de la polymédication est un autre sujet, tout aussi complexe que la prescription médicamenteuse de qualité chez les personnes âgées.

Il n'apparaît pas souhaitable que cette liste devienne opposable aux médecins dans un but de régulation de dépenses de soins car si certains médicaments sont inutiles, d'autres posent des problèmes dans les situations cliniques gériatriques ordinaires mais peuvent être prescrits dans des indications plus rares et bien spécifiques.

Il est évident que cette liste devra être adaptée à l'évolution des connaissances pharmacologiques et thérapeutiques en gériatrie et à l'apparition de nouvelles molécules sur le marché pharmaceutique.

4.6. Que penser du mot inapproprié ?

Le concept de « médicament potentiellement inapproprié » d'origine nord-américaine est une traduction du terme *potentially inappropriate medication*. Or, un « médicament potentiellement inapproprié » est souvent assimilé par les prescripteurs à un « médicament contre-indiqué » ; ce qui n'est pas le sens à donner. En anglais, l'adjectif *inappropriate* peut avoir trois sens :

- non adapté à un sujet particulier ou à une situation particulière (un remède inapproprié) ;
- incorrect, faux, impropre (comportement, langage inapproprié...) ;
- incompatible.

En français, l'adjectif « inapproprié » est d'apparition récente dans les dictionnaires (courant des années 1990), contrairement à ce que l'on observe dans les pays anglo-saxons. Il est synonyme d'*« inadapté », « inadéquat »*. L'antonyme « approprié » est plus ancien. Dès le XIII^e siècle, « approprier quelque chose à quelqu'un » s'est employé, notamment en droit, pour « adapter à l'usage de quelqu'un ». De nos jours, le dictionnaire Larousse définit le verbe « approprier » par « adapter, rendre propre à une destination ; par exemple : approprier les remèdes à la constitution des malades ». En français comme en anglais, les termes « inapproprié » et *inappropriate* ont le sens d'*« inadapté »*, surtout dans le domaine de la prescription médicamenteuse. Ce terme « inadapté » aurait une connotation moins péjorative que celui d'*« inapproprié »* et indiquerait l'action de faire moins bien. C'est pourquoi en français, il serait plus exact de parler de « médicaments potentiellement inadaptés » aux personnes âgées.

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt à signaler par les auteurs.

Remerciements

Nous remercions les experts qui ont participé à l'élaboration de cette liste française de médicaments potentiellement inappropriés : Martine Alt (pharmacologue, Strasbourg), Jean-Pierre Charmes (gériatre, Limoges), Claire Dessoudeix (médecin généraliste, Oradour-sur-Vayres), Jean Doucet (gériatre, Rouen), Annie Fourrier (pharmacoépidémiologiste, Bordeaux), Philippe Gaertner (pharmacien, Boofzheim), Marie-Claude Guelfi (pharmacien, Paris), Alain Jean (médecin généraliste, Vitry-sur-Seine), Marie-Josèphe Jean-Pastor (pharmacologue, Marseille), Claude Jeandel (gériatre, Montpellier), Jean-Pierre Kantelip (pharmacologue, Besançon), Louis Merle (pharmacologue, Limoges), Jean-Louis Montastruc (pharmacologue, Toulouse),

François Piette (gériatre, Ivry-sur-Seine), Jean-Marie Vétel (gériatre, le Mans).

Références

- [1] Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005;22:375–92.
- [2] Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;8:143–58.
- [3] Ministère de la Santé. Loi n° 2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique. J.O. n° 185 du 11 août 2004.
- [4] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Brooks J, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–32.
- [5] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531–6.
- [6] Rick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716–24.
- [7] Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823–9.
- [8] McLeod PJ, Huang AR, Tainblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385–91.
- [9] Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
- [10] Caplin DA, Rao JK, Filloux F, Bale JR, Van Orman C. Development of performance indicators for the primary care management of pediatric epilepsy: expert consensus recommendations based on the available evidence. *Epilepsia* 2006;47:2011–9.
- [11] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376–80.
- [12] Fialova D, Tbpinkova E, Gambassi G, Flime-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348–58.
- [13] Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from 3C study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:813–9.
- [14] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging* 2006;23:49–59.
- [15] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:177–86.
- [16] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–31.
- [17] Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Khan M, Samii S, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91:15D–26D.
- [18] Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719–28.
- [19] Goldstein DJ, Turk DC. Dextropropoxyphene: safety and efficacy in older patients. *Drugs Aging* 2005;22:419–32.
- [20] Gill SS, Mandani M, Naglie G, Steiner DL, Bronskill SE, Kopp A, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808–13.
- [21] http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_449407 (consulté le 27 juillet 2007).
- [22] Jano E, Aparusu RR. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007;41:438–47.
- [23] Swagerty D, Brickley R. American Medical Directors Association and American Society of Consultant Pharmacists joint position statement on the Beers list of potentially inappropriate medications in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2005;6:80–6.
- [24] Crownover BK, Unwin BK. Implementation of the Beers criteria: sticks and stones – or throw me a bone. *J Manag Care Pharm* 2005;11:416–7.

Annexe 3 :

ARTICLE 4

Comment évaluer la charge anticholinergique ?

Marie-Josée Boily, Louise Mallet

Prologue

Il s'agit d'une patiente de 80 ans admise à l'unité de gériatrie pour chutes et délirium. Avant son admission, elle prenait les médicaments suivants à la maison : aténolol 50 mg une fois par jour, nortriptyline 25 mg une fois par jour au coucher, tolterodine 2 mg une fois par jour, carbonate de calcium 500 mg + vitamine D 400 UI deux fois par jour, atorvastatine 10 mg une fois par jour, docusate de sodium 100 mg au coucher. L'histoire médicamenteuse effectuée par la pharmacienne révèle que la tolterodine a été débutée il y a une semaine. Quelle est la charge anticholinergique pour cette patiente et faut-il la calculer pour tous nos patients ?

Introduction

L'intérêt de développer des méthodes de dosage ou des échelles cliniques pour déterminer le fardeau, la charge ou l'activité anticholinergique demeure un sujet d'actualité. En effet, les chercheurs s'intéressent à cette question depuis le début des années 80^{1,2}. Il est bien connu que les personnes âgées courent un risque accru de présenter des effets indésirables, tels que confusion, délirium, perte de concentration, chutes en raison de la prise de médicaments avec propriétés anticholinergiques³. Le vieillissement entraîne un affaiblissement du système cholinergique qui peut contribuer à l'apparition d'effets néfastes chez les patients âgés traités à l'aide de médicaments anticholinergiques⁵.

Méthode de dosage pour déterminer l'activité anticholinergique

Des chercheurs ont développé des méthodes de dosage *in vitro* pour quantifier l'activité anticholinergique de différents médicaments. Tunc et collaborateurs ont mesuré le degré d'affinité des médicaments pour le récepteur muscarinique de l'acétylcholine à l'aide d'une méthode de dosage utilisant des radiorécepteurs. Cette technique permet de mesurer l'activité anticholinergique totale associée à différents médicaments, à leurs métabolites actifs, en utilisant le plasma du patient. On obtient un résultat d'activité anticholinergique, *serum anticholinergic activity* (SAA), en équivalent atropine pour chacun des produits étudiés. Cette méthode permet difficilement de comparer l'activité anticholinergique entre les différentes molécules¹. Elle est plutôt utilisée à des fins de recherche, et sa place est limitée en pratique clinique.

Mulsant et collaborateurs ont déterminé s'il existait une association entre le niveau d'activité anticholinergique

dans le plasma (SAA) et la présence de problèmes cognitifs chez une population âgée ambulatoire. La SAA des échantillons de sérum a été mesurée chez 201 personnes âgées de 65 ans vivant à domicile, et l'évaluation cognitive a été évaluée à l'aide du test mini-mental évaluant les fonctions cognitives. Ces personnes âgées faisaient partie d'une cohorte de patients qui avait été suivie pendant une période de 15 ans. Pour cette étude, les échantillons avaient été collectés durant la période de mars 1995 à septembre 1997. Une histoire médicamenteuse auprès de ces patients avait permis de documenter les médicaments prescrits et en vente libre. Les auteurs mentionnent que les patients ayant des niveaux de SAA de plus de 2,0 pmol/ml étaient 13 fois plus exposés au risque de présenter une altération de la fonction cognitive correspondant à une diminution du score du mini-mental (résultat de 24 et moins)⁶.

Tunc et collaborateurs ont comparé l'activité anticholinergique de différents médicaments. On prépare une solution de 10⁻⁹ M du médicament étudié, qui est dosée en utilisant un dosage radiorécepteur. Puis on mesure et standardise l'activité anticholinergique du médicament en utilisant l'atropine comme médicament de référence. Le résultat est exprimé en équivalent atropine. Les médicaments ayant des valeurs élevées en équivalent atropine auraient des propriétés anticholinergiques plus élevées que les médicaments exprimant des valeurs basses².

Les limites à l'utilisation de cette méthode sont les suivantes. Dans un premier temps, la solution standard du médicament étudié ne reflète pas les concentrations obtenues *in vivo* dans des conditions physiologiques normales. Il est également difficile d'évaluer la quantité de médicaments qui traverse la barrière hématoencéphalique. De plus, la majorité des laboratoires n'est pas équipée pour effectuer cette méthode de dosage.

Une autre méthode évalue *in vitro* l'affinité du médicament pour le récepteur muscarinique afin de déterminer l'activité anticholinergique de différentes molécules. Cette méthode évalue l'interaction entre le médicament et le

Marie-Josée Boily, B.Pharm. M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval

Louise Mallet, B.Sc.Pharm., Pharm.D., CGS, est professeure titulaire de clinique à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne au Centre hospitalier de santé McGill

Tableau I : Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (adapté de référence 7)

Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé

amitriptyline	dicyclomine	oxybutynine
atropine	dimenhydrinate	procyclidine
benztropine	diphenhydramine	prométhazine
bromphéniramine	doxépine	propanthélène
chlorphéniramine	hydroxyzine	pyrilamine
chlorpromazine	hyoscyamine	scopolamine
clemastine	imipramine	toltérodine
clomipramine	méclizine	trihexyphénidyl
clozapine	nortriptyline	trimipramine
désipramine	orphéadrine	

Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée

carbamazépine	disopyramide	oxcarbazépine
cimétidine	loxapine	pimozide
cyclobenzaprine	mépéridine	ranitidine
ciproheptadine	méthotriméprazine	

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré

acide valproïque	dipyridamole	oxazépam
alprazolam	divalproex	oxycodone
amantadine	famotidine	pancuronium
ampicilline	fentanyl	paroxétine
azathioprine	fluoxétine	perphénazine
bromocriptine	fluphenazine	phénelzine
cptopril	flurazépam	pipéracilline
céfoxidine	fluvoxamine	prednisolone
céphalotine	furosémide	prednisone
chlordiazépoxide	gentamicine	prochlorpérazine
chlorthaldione	hydralazine	sertraline
clindamycine	hydrocortisone	témozepam
clonazépam	isosorbide	théophylline
clorazépate	lopéramide	thiothixène
codéine	lorazépam	tramadol
cortisone	méthylprednisolone	triamcinolone
cyclosporine	midazolam	triamtérolène
dexaméthasone	morphine	triazolam
diazépam	nifédipine	vancomycine
digoxine	nizatidine	warfarine
diltiazem	olanzapine	

Niveau 0 : aucune propriété anticholinergique connue

acarbose	béthanechol	céfuroxime
acétaminophène	bicalutamide	célécoxib
acétazolamide	bisacodyl	céphalexine
acyclovir	bisoprolol	cétirizine
adénosine	brimonidine	cétylpypyridinium
alendronate	brinzolamide	chloral hydrate
allopurinol	budésonide	chlorambucil
amiloride	bumétanide	chloropropanide
amiodarone	bupropion	cholestyramine
amlodipine	buspirone	ciprofloxacine
amoxicilline	butalbital	citalopram
anagéline	caféine	clarithromycine
anastrozole	calcitonine	clobazam
aspirine	calcitriol	clodronate
aténolol	candésartan	clonidine
atorvastatine	carbidopa	clopidogrel
azithromycine	carvédilol	cloxacilline
bacitracine	céfaclor	colchicine
baclofène	céfazoline	colestipol
béclométhasone	céfixime	cyanocobalamine
bénazepril	ceftriaxone	cyclophosphamide

Niveau 0 : aucune propriété anticholinergique connue (suite)

danazol	isoniazide	phytonadione
dantrolène	labétalol	pindolol
desmopressine	lactulose	pioglitazone
dextrométhorphane	lamotrigine	piroxicam
diclofénac	lansoprazole	pivampicilline
diflunisal	leuprolide	pramipexole
dobutamine	lévodopa	pravastatine
donépézil	lévofloxacine	prazosine
dopamine	lévothyroxine	primidone
doxazosine	lidocaïne	probénécid
doxycycline	liothyrnone	procainamide
duloxétine	lisinopril	progestérone
énalapril	lithium	propafénone
énoxaparine	loratadine	propoxyphène
entacapone	losartan	propranolol
époetin alfa	lovastatine	propylthiouracil
ergocalciférol	médroxyprogesterone	pseudoéphedrine
érythronycine	mégestrol	pyrazinamide
escitalopram	meprobamate	quétiapine
esoméprazole	mésalamine	quinapril
estradiol	metformine	quinine
éthambutol	méthazolamide	rabéprazole
éthiny estradiol	méthotrexate	raloxifène
étidronate	méthyldopa	ramipril
étodolac	méthylphenidate	repaglinide
felbamate	méthyltestostérone	rifampine
félodipine	métoclorapamide	risédronate
fénofibrate	métolazone	rispéridone
fecofénadine	métoprolol	ropinirole
filgrastim	metronidazole	rosiglitazone
finastéride	néfexilétine	salmétérol
flécaïnide	midodrine	sélégiline
fluconazole	minocycline	siméthicone
fludrocortisone	mirtazapine	simvastatine
flumazénil	misoprostol	sotalol
flutamide	montélukast	spironolactone
fluticasone	moxifloxacine	succinylcholine
fluvastatine	nabumétone	sucralfate
fosinopril	nadolol	sulfaméthoxazole
gabapentine	naloxone	sulindac
galantamine	naproxène	tamoxifène
gemfibrozil	natéglinide	tamsulosine
glimépiride	nitrofurantoïne	térazosin
glipizide	nitroglycérine	terbutaline
glucagon	norépinéphrine	tétracycline
glyburide	norfloxacine	ticlopidine
guafénesine	nystatine	timolol
halopéridol	octréotide	tolbutamide
héparine	ofloxacine	topiramate
hydrochlorothiazide	oméprazole	trandolapril
hydrocodone	pamidronate	trazodone
hydromorphone	pancrélipase	triméthoprime
hydroxychloroquine	pantoprazole	ursodiol
hydroxyurée	pénicilline	valsartan
ibuprofène	pentoxifylline	vécuronium
imipénem	pergolide	venlafaxine
indapamide	perindopril	vérapamil
indométhacine	phénazopyridine	zafirlukast
insuline	phénobarbital	zaleplon
ipratropium	phényléphrine	zopiclone
irbésartan	phénytoïne	

récepteur muscarinique. Par exemple, l'atropine possède une affinité élevée pour le récepteur muscarinique et a le potentiel d'induire des effets anticholinergiques importants. La trazodone a une affinité faible pour le récepteur muscarinique et aurait moins d'effets anticholinergiques⁹.

Il s'avère difficile de déterminer l'importance clinique de l'activité anticholinergique d'un médicament obtenu *in vitro*. Par exemple, si on tente de transposer ces résultats à un patient, recevant un médicament avec propriétés anticholinergiques, on peut s'interroger sur les conséquences cliniques qui en résulteraient. Un médicament ayant une affinité élevée pour le récepteur muscarinique et ne passant pas la barrière hématoencéphalique provoquerait-il moins d'effets indésirables qu'un autre médicament démontrant une faible affinité pour ces mêmes récepteurs mais qui pénètre la barrière hématoencéphalique ? Il faudrait également se questionner sur le degré de perméabilité de la barrière hématoencéphalique avec l'âge.

Échelles d'évaluation de la charge anticholinergique

Caranhan et collaborateurs ont développé une « échelle de médicaments anticholinergiques » (*Anticholinergic Drug Scale*) pour évaluer la charge anticholinergique des médicaments. À partir de l'échelle modifiée anticholinergique évaluée par le clinicien et le niveau de SAA, les auteurs ont déterminé un potentiel anticholinergique pour différents médicaments. Ce potentiel anticholinergique est divisé en quatre niveaux : le niveau 0 (aucune propriété anticholinergique connue) ; le niveau 1 (potentiel anticholinergique démontré *in vitro*) ; le niveau 2 (effet anticholinergique observé habituellement à dose élevée) et le niveau 3 (potentiel anticholinergique élevé). Une liste de

médicaments (Tableau I) a été publiée en tenant compte du potentiel anticholinergique⁷.

Rudolph et collaborateurs ont développé une échelle de risque anticholinergique (anticholinergic risk scale) à partir des potentiels anticholinergiques déterminés pour différents médicaments. Sur une échelle de 1 à 3 points, on détermine le risque anticholinergique de différents médicaments : 1 point : risque faible; 2 points : risque modéré; 3 points : risque élevé⁸. Le fardeau anticholinergique pour un patient représente la somme du score obtenu pour les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Le tableau II présente l'échelle de risque anticholinergique pour certains médicaments. Rudolph et collaborateurs ont démontré que la présence d'un score élevé est associée à un risque élevé d'effets anticholinergiques chez des patients âgés⁸.

Du point de vue clinique, cette échelle pourrait s'avérer intéressante. Cependant, la liste répertoriant les produits avec potentiel anticholinergique n'est pas exhaustive et beaucoup de médicaments utilisés en gériatrie n'y sont pas inclus. Il s'agit d'un facteur limitant lorsqu'on veut effectuer une évaluation complète de la médication d'un patient.

Charge anticholinergique pour notre patiente

Selon l'échelle présentée au tableau II, notre patiente a une charge anticholinergique de 4. Ce résultat prend en considération le fait que la patiente prend de la nortriptyline (2 points) et de la tolterodine (2 points) pour un score de 4. Cette échelle n'apporte toutefois pas de réponse quant à l'effet clinique de cette charge anticholinergique. De plus, cette échelle ne prend pas en considération les conséquences d'interactions médicamenteuses et des

Tableau II : Échelle de risque anticholinergique (adapté de la référence 8)

1 point : risque faible	2 points : risque modéré	3 points : risque élevé
carbinodopa-lévodopa	amantadine	amitriptyline
entacapone	baclofène	atropine
halopéridol	cétirizine	benztropine
méthocarbamol	cimétidine	chlorphéniramine
métoclopramide	clozapine	chlorpromazine
mirtazapine	cyclobenzaprine	cyproheptadine
paroxétine	désipramine	dicyclomine
pramipexole	lopéramide	diphenhydramine
quiétiapine	loratadine	fluphénazine
ranitidine	nortriptyline	hydroxyzine
rispéridone	olanzapine	hyoscyamine
sélegiline	prochlopérazine	imipramine
trazodone	pseudoéphédrine	méclizine
ziprasidone	tolterodine	oxybutynine
		perphénazine
		prométhazine
		thioridazine
		thiothixene
		tizanidine
		trifluopérazine

grands principes gériatriques. La nortriptyline et la tolterodine sont deux médicaments classés comme ayant un potentiel anticholinergique élevé selon le Tableau I. La patiente a fait une chute et un délirium. Il demeure que le pharmacien doit juger de la pertinence clinique du résultat obtenu et offrir une solution et un suivi au patient.

Discussion

Comme le démontrent les résultats de ces différentes échelles, il est important de se rappeler que les effets indésirables des agents anticholinergiques sont rarement le résultat d'un seul médicament⁹. Les études démontrent en effet que les patients reçoivent souvent plus d'un médicament ayant des propriétés anticholinergiques¹⁰. De surcroît, la présence d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les différentes molécules peut engendrer une accumulation de molécules-mères ainsi que de leurs métabolites, ce qui entraîne la potentialisation des effets anticholinergiques. Il importe donc de mettre en perspective la charge anticholinergique que reçoit un patient et les effets indésirables qu'il présente.

Conclusion

Bien que les échelles anticholinergiques demeurent des outils de travail intéressants pour évaluer la charge anticholinergique d'un patient, elles ne doivent pas se substituer au jugement clinique. En gériatrie, on doit faire appel au concept de médicaments appropriés. Tel que le propose l'article de Bergeron et collaborateurs, on doit effectuer une évaluation globale du patient, tout en tenant compte des considérations gériatriques.

Pour toute correspondance :

Marie-Josée Boily

Hôpital Laval

Département de pharmacie

2725, Chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : marie-josee.boily@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in the treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:293-7.
2. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly : potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
3. Tune L, Carr S, Cooper T, Klung B, Golinger RC. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with post-operative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:208-10.
4. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly : incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999;21:101-22.
5. Felnberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48.
6. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198-203.
7. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
8. Rudolph JL, Satow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;16:508-13.
9. Flacker JM, Cumming V, Mach JR, Bettin K, Klely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;8:31-41.
10. Egger SS, Baumann A, Hubmann N, Schillenger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: Comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging* 2006;23:823-37.

Annexe 4 :



SUIVIS RENFORCES / ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE EN COURS

Avertissements aux lecteurs

Tous les médicaments disponibles sur le marché en France font l'objet d'une surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance.

Figurent sur la liste ci-dessous des médicaments ou classes de médicaments faisant l'objet, à ce jour, d'un suivi renforcé ou d'une enquête de pharmacovigilance :

- soit parce que les autorités sanitaires ont jugé nécessaire, à titre préventif, de renforcer ce suivi
- soit parce que des signaux de risque ont été détectés, justifiant une vigilance accrue.

Les motifs du renforcement de cette surveillance sont précisés dans le tableau ci-dessous ainsi que les actions en cours ou envisagées, résultant de cette surveillance.

Ces médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché : le bénéfice qu'ils apportent aux patients dans leurs indications thérapeutiques est donc jugé plus important que le risque lié à son utilisation car c'est le critère essentiel permettant la délivrance et le maintien de l'autorisation de mise sur le marché.

Aussi, la présence d'un médicament sur cette liste est-elle une garantie pour les patients. Cela signifie qu'il existe une surveillance particulièrement proactive de ce médicament, et que les mesures adaptées seront prises si nécessaire.

Cela ne doit en aucun cas conduire les patients à qui il a été prescrit un de ces médicaments à l'interrompre sans avoir préalablement pris conseil auprès de leur pharmacien et/ou consulté leur médecin.

LISTE DES MEDICAMENTS

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance

CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance

CTCEIP : Comité technique des Centres d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes

PGR : Plan Gestion des Risques

Fiche PGR-P : fiche PGR publique

N°	MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES	MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
1	ACTOS® (pioglitazone) - 03/10/2000 - 27/05/2002	Traitemet du diabète de type 2	Européenne centralisée	OUI janvier 2006	OUI	Suivi renforcé de PV Etude de tolérance européenne incluant la France sur les risques cardiovasculaires et de cancer de la vessie Etude française en cours d'élaboration		Réévaluation du B/R envisagée Examen européen prévu au 2ème semestre 2011 avec résultats intermédiaires des études post-AMM européennes en cours Examen par la CNPV, Q2 2011
2	ALLI® (orlistat) - 20/01/2009 - 01/05/2009	Perte de poids chez l'adulte en surpoids (IMC>28kg/m ²) en addition avec un régime hypocalorique modéré	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : mésusage, troubles pancréatiques et hépatiques Etudes d'utilisation françaises montrant un mésusage important Fiche PGR-P		Réévaluation du B/R envisagée Examen de la toxicité hépatique, en cours à l'Europe (Q1 2011) Examen par la CNPV, Q2 2011

MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation		INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCÉE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
3	ARCOXIA® (étoricoxib) - 26/08/2008 - 12/03/2010	Arthrose, Polyarthrite Rhumatoïde (PR), crise de goutte arthrose du genou et de la hanche	Européenne reconnaissance mutuelle	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV en raison de l'appartenance à la classe des COXIBs : risque cardiovasculaire ayant motivé le retrait de VIOXX en 2004 Etude d'utilisation française Fiche PGR-P	Examen par le CTPV, Q2 2011
4	ARIIXTRA® (fondaparinux sodique) - 21/03/2002 - 12/12/2002	Prévention événements thromboemboliques veineux : * en chirurgie orthopédique * en chirurgie abdominale * chez le patient alité pour affection médicale aiguë Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde (IDM) sans sus-décalage ST Traitement de l'IDM avec sus-décalage ST extension d'indication dans les thromboses	Européenne centralisée	OUI fin 2006	OUI	Suivi renforcé de PV : Risques de complications hémorragiques et d'utilisation inadaptée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal Etudes d'utilisation et de tolérance européennes incluant la France	Examen par le CTPV, avril 2011
5	BLEU PATENTE V - 10/12/1997 - 19/11/1971	Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable	Nationale	NON	NON	Enquête de PV prévue dans le cadre de la nouvelle indication "Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable" (risque de réactions anaphylactiques)	
6	BYETTA® (exénatide) - 20/11/2006 - 03/04/2008	Diabète type 2	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque de pancréatites, troubles gastro- intestinaux et perte de poids Etude d'utilisation européenne incluant la France Fiche PGR-P	CTPV juin 2009: maintien du suivi renforcé
7	CELANCE® (pergolide) - 13/02/1995 - 15/03/2000	Traitemetnt de la maladie de parkinson	Nationale	NON	NON	Enquête de PV : risque de valvulopathies Evaluation européenne en 2008	Arrêt de commercialisation demandé par le laboratoire Communication aux professionnels de santé en cours de réalisation
8	CERVARIX® (vaccin anti-HPV) - 20/09/2007 - 21/03/2008	Vaccination contre lésions précancéreuses, cancer du col et verrues génitales à HPV 6, 11, 16 & 18	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation Registre des grossesses. Cohorte post-AMM en cours sur les bases de données de l'assurance maladie Fiche PGR-P	Maintien du suivi renforcé

MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES	ACTIONS EN COURS
					MOTIFS DU SUIVI	
CHAMPIX® (varénicline) - 26/09/2006 - 12/02/2007	Sevrage tabagique	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : signal de troubles psychiatriques et conduites suicidaires. Fiche PGR-P	Examen par le CTPV en février 2011 pour bilan après 3 ans de commercialisation Examen du renouvellement d'AMM en cours
CIMZIA® (certolizumab pegol) - 01/10/2009 - 04/01/2010	PR de l'adulte sévère à modérée seul ou en association au méthotrexate (MTX)	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque d'infections et de réactions d'hypersensibilité Fiche PGR-P	Examen par le CTPV Q1 2011
COLOKIT (phosphate de sodium, comprimés) - 18/03/2010 - 15/09/2010	Préparation colique	Nationale	NON	OUI	Suivi renforcé de PV: troubles hydro-électrolytiques, troubles rénaux, lésions gastriques Etude d'utilisation	Bilan prévu à 6 mois de commercialisation
CYMBALTA® (duloxétine) - 17/12/2004 - 26/11/2007	Episodes dépressifs majeurs douleurs neuropathiques diabétiques périphériques troubles d'anxiété généralisée	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : troubles hépatiques, risque suicidaire Etude d'utilisation française Points annuels avec l'Afsaps/laboratoire et le CRPV rapporteur Fiche PGR-P	Examen par le CTPV, mars 2011
Dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC®, PROPOFAN® et génériques)	Traitements de la douleur d'intensité modérée à sévère ne répondant pas aux antalgiques périphériques seuls	Nationale	NON	NON	Enquêtes de PV, addictovigilance et toxicovigilance dans le cadre de la réévaluation du B/R européenne en raison des risques en surdosage	Retrait d'AMM le 1er mars 2011
EFIENT® (prasugrel) - 25/02/2008 - 12/06/2009	En association avec aspirine prévention des événements thromboemboliques chez patients à syndrome coronaire aigu, traités par intervention coronaire percutanée	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque hémorragique Information sur le bon usage lors de la mise sur le marché Etudes d'utilisation et de tolérance européennes incluant la France Fiche PGR-P	Examen par le CTPV Q1 2011: bilan à un an de commercialisation
ELLAONE® (ulipristal) - 15/05/2009 - 28/09/2009	Contraception d'urgence	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Registre de grossesses Etude d'utilisation européenne incluant la France Fiche PGR-P	Examen par le CTPV, Q2 2011: bilan à 2 ans de commercialisation
EQUANIL®, méprobamate RICHARD	Aide au sevrage chez le sujet alcoololo-dépendant lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable.	Nationale	NON	NON	Enquête de PV et de toxicovigilance faisant suite à une réévaluation du rapport B/R en raison de surdosages volontaires conduisant au décès Modifications de l'AMM en 2008 (restriction indication, diminution conditionnement et mise en garde)	Examen par le CTPV d'avril 2011 pour mesure de l'impact des modifications de l'AMM

N° MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCÉE/ENQUÊTES	MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
17 EXJADE (déferasirox) - 28/08/2006 - 22/12/2006	Traitement de la surcharge en fer secondaire transfusions fréquentes (béta-thalassémie)	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque de complications rénales Etudes d'utilisation et de tolérance européennes incluant la France Fiche PGR-P	Maintien du suivi France rapporteur pour la procédure centralisée	
18 Fentanyl cp ou spray nasal (EFFENTORA®, INSTANYL®, ABSTRAL®)	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	Européenne centralisée et décentralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV et addictovigilance : mésusage et abus Etudes d'utilisation en cours Fiche PGR-P	Examen du dossier au 1er trimestre 2011	
19 FERRISAT® (fer dextran) - 01/10/2007 - 17/03/2008	Traitement de la carence martiale	Européenne reconnaissance mutuelle	NON	NON	Enquête de PV : réactions d'hypersensibilité Information des prescripteurs en janvier 2010	Examen par le CTPV, Q2 2011 (évaluation impact des mesures 2010)	
20 FONZYLANE® & Génériques (buflomédil) - 05/12/1988 - 13/01/1999	Claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)	Nationale	NON	OUI	Suivi renforcé de PV depuis 1997: risque de surdosage et de mésusage (toxicités cardiaque et neurologique) Plusieurs mesures successives en 1997 et 2006 Etude d'utilisation française montrant la persistance du mésusage	Commission AMM janvier 2011 : réévaluation du B/R du buflomédil : avis défavorable	
21 GALVUS® (vildagliptine) - 26/09/2007 - 01/09/2009	Diabète type 2	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation du produit Modification du RCP en janvier 2008 en raison d'atteintes hépatiques. Etude d'utilisation européenne incluant la France en cours Fiche PGR-P	Examen au CTPV, mai 2011	
22 GARDASIL® (vaccin anti-HPV) - 20/09/2006 - 07/11/2007	Vaccination contre lesions précancéreuses, cancer du col et verrues génitales à HPV 6, 11, 16 & 18	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation Registre des grossesses Cohorte post-AMM en cours sur les bases de données de l'assurance maladie Fiche PGR-P	Maintien du suivi renforcé Point intermédiaire Q1 2011	
23 GLIVEC® (imatinib) - 07/11/2001 - 22/11/2004	LMC chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée	Européenne centralisée	OUI	NON	Suivi renforcé de PV lors de l'AMM obtenue sous circonstances exceptionnelles en raison du mécanisme d'action et du risque de cancers secondaires (signal récent janvier 2011)	Examen prévu au CTPV, avril 2011	

N°	MEDICAMENTS (DCI: Denomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCÉE/ENQUÊTES	MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
24	HEXAQUINE® et médicaments contenant de la quinine - 06/10/1970 - 19/01/1951	Crampes	Nationale	NON	NON	Risque de réactions allergiques, cutanées et hépatiques graves Modification du RCP en 1997 avec contre-indication en cas d'antécédent (ATCD) d'hypersensibilité Dossier suivi par les services de l'Afssaps	Réévaluation du B/R en cours	
25	INTRINSA® (testostérone) - 28/07/2006 - 07/02/2007	Traitement de la baisse du désir sexuel chez les femmes ayant subi une ablation des ovaires et de l'utérus	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Etude d'utilisation afin de déterminer les caractéristiques des patients et d'évaluer le risque de mésusage. Fiche PGR-P	Bilan en juin 2010 : pas de signal, utilisation très faible. Nouvel examen en juin 2011	
26	ISENTRESS® (raltégravir) - 20/12/2007 - 02/01/2008	Infection VIH en association, chez patients déjà traités avec évidence de réPLICATION virale malgré le traitement	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : atteintes hépatiques Modification du RCP européen avec ajout de : Syndrome de Stevens-Johnson Idée suicidaire/suicide Rhabdomolyse Thrombopénie Tolérance surveillée dans la cohorte Euro SIDA Fiche PGR-P	Maintien du suivi renforcé	
27	Isotrétinoïne et génériques	Acné sévère	Nationale	NON	NON	Enquête en raison du risque tératogène, des problèmes psychiatriques Collaboration de l'association de victimes AVRG Plan de prévention des grossesses Etude d'acceptabilité du questionnaire ADRS pour identifier les troubles dépressifs avant et pendant traitement en cours	Examen prévu par le CTPV en 2011	
28	JANUMET® (sitagliptine, metformine) - 16/07/2008 - 26/08/2009 JANUVIA® (sitagliptine) - 21/03/2007 - 18/03/2008	Diabète de type 2	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : atteintes musculaires modification RCP en octobre 2010 (ajout pancréatite aiguë). Etude d'utilisation européenne incluant la France en cours Fiche PGR-P		

N°	MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCÉE/ENQUETES	MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
29	KETUM® et génériques (kétoprofène topique) - 22/01/1991 - 19/03/1993	Traitement symptomatique des tendinites superficielles, de la traumatologie bénigne, des arthroses des petites articulations, de la lombalgie aiguë, des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.	Nationale	OUI (fin 2010, suite à l'arbitrage initié par la France)	OUI	Suivi renforcé de PV : risque de photo-allergie. Persistance du risque malgré les mises en garde et précautions d'emploi successives en 1996, 2001 et 2003.	Suspension décidée en décembre 2009, annulée par le Conseil d'Etat. Réévaluation du B/R à l'Europe : mesures de minimisation et étude d'utilisation pour évaluer l'impact en cours	
30	LANTUS® (insuline glargin) - 09/06/2000 - 25/08/2003	Diabète type 1 et diabète de type 2 lorsqu'une insulinothérapie est indiquée	Européenne centralisée	OUI (juin 2010)	OUI	Suivi renforcé de PV : risque de cancer suggéré dans plusieurs études pharmaco-épidémiologiques européennes Etude française en cours d'élaboration	Résultats de nouvelles études européennes post-AMM attendus pour la mi 2011.	
31	LEVOTHYROX® et génériques (levothyroxine)	Hypothyroïdies	Nationale	NON	NON	Enquête de PV en cours Signal d'inefficacité des génériques identifié en juin 2010 Résultats des études de bioéquivalence du générique sont conformes	Inspection pharmaceutique en cours.	
32	LIPIOCIS® (esters éthyliques d'acides gras iodés (iode 131) de l'huile d'oeillette)	Lymphographie, diagnostic des lésions hépatiques, diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non, embolisation avec colles chirurgicales, prévention des troubles liés aux carences en iode.	Nationale	NON	NON	Enquête de PV : atteintes pulmonaires graves	Arrêt de commercialisation en octobre 2010 Arrêt des essais cliniques Mesure de suspension examinée à une prochaine Commission d'AMM	
33	LYRICA® (prégabaline) - 06/07/2004 - 13/06/2006	Traitemet des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : surveillance de certains risques en particulier cutanés (toxidermies graves), oculaires, hématologiques	Examen par le CTPV en 2011	

N°	MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
34	MEPRONIZINE® (méprobamate- acéprométazine) - 16/09/1986 - 19/11/1996	Insomnie occasionnelle	Nationale	NON	NON	Enquêtes PV et toxicovigilance Risque de surdosage volontaire Réévaluation du B/R en 2009 ayant abouti à modification de l'AMM (restriction indication, diminution conditionnement et mise en garde)	Examen par le CTPV, avril 2011
35	MEOPA (oxygène, protoxyde d'azote) (ANTASOL®, ENTONOX®, KALINOX®, OXYNOX®)	Analgesie et sédation lors soins médicaux	Nationale	NON	OUI	Suivi renforcé de PV et addictovigilance : risque de mésusage Surveillance renforcée depuis la mise à disposition dans les cabinets dentaires. Fiche PGR-P	Examen par le CTPV, Q2 2011.
36	METHADONE AP-HP sirop et gélules - 21/03/1995 - 19/06/1995	Traitements substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés	Nationale	NON	OUI	Suivi renforcé de PV/Addictovigilance/Toxicovigil ance lors de l'AMM de la forme gélule : surveillance du profil de tolérance - abus, mésusage, surdosage accidentel notamment chez l'enfant Fiche PGR-P	Examen au 2eme trimestre 2011 : bilan à 3 ans de commercialisation Modification AMM en cours
37	Méthylphénidate (RITALINE®, CONCERTA®, QUASYM®) - 31/07/1995 (AMM RITALINE®) - 05/05/2003 (AMM RITALINE LP®) - 28/03/2003 (AMM CONCERTA®) - 27/12/2006 (AMM QUASYM®)	Trouble de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de + de 6 ans, sans limite d'âge	Européenne reconnaissance mutuelle	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV depuis la mise sur le marché de la 1ère spécialité Suivi d'addictovigilance depuis février 2006 en raison des cas d'abus et d'usage détourné	Examen par le CTPV, avri 2011 Mise en place prochaine d'un groupe de travail ad-hoc pour élaborer des recommandations de bon usage du méthylphénidate
38	Minocycline (MYNOCINE® et génériques)	Traitements anti- infectieux et acné	Nationale	NON	NON	Enquête de PV à la suite d'un signal de réactions d'hypersensibilité parfois sévères	Réévaluation bénéfice/risque en cours
39	MULTAQ® (dronédarone) - 26/11/2009 - 25/10/2010	Fibrillation auriculaire	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Alerte sur atteintes hépatiques en janvier 2011 (communication et modification AMM) Fiche PGR-P	Réévaluation du B/R en cours à l'Europe Examen par le CTPV, Q1 2011
40	NEXEN® (nimésulide) - 25/07/1995 - 19/02/1998	Douleurs aiguës, arthrose douloureuse, dysménorrhées	Nationale	OUI (suite à arbitrage européen en 2005)	NON	Arbitrage européen ayant conclu en 2005 à un B/R favorable Avis négatif de la France en 2008 à la suite de l'évaluation européenne du risque hépatique (article 107) Risques hépatique et gastro- intestinal	Nouvelle réévaluation européenne du B/R depuis octobre 2009, décision finale mai 2011 Passage en commission mixte AMM-PV en mars 2011 pour mesures nationales
41	Nitrofurantoïne (FURANDATINE® FURADOÏNE® MICRODOÏNE®)	Traitements de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles	Nationale	NON	NON	Enquête de PV : toxicités hépatique et pulmonaire, notamment dans le traitement au long cours.	Passage en commission mixte AMM-PV en mars 2011. Réévaluation du B/R dans différentes indications en cours + révision bonnes pratiques "prise en charge de l'infection urinaire".

N° MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	Actions en cours	
42 NOCTTRAN® (acépromazine, acéprométazine, clorazépate) - 19/02/1988 - 19/05/1974	Troubles sévères du sommeil	Nationale	NON	NON	Réévaluation du B/R demandée en janvier 2005 par les services de l'Agence. - Association des 3-principes actifs sans intérêt - Importante utilisation chronique - Els essentiellement chez sujets > 60 ans Suivi par les services de l'Afssaps	Commission mixte AMM-PV en mars 2011 Proposition de retrait	
43 ONGLYZA® (saxagliptine) - 01/10/2009 - 03/09/2010	Diabète type 2	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV lors de la mise sur le marché Fiche PGR-P	Examen par le CTPV Q2 2011	
44 ORENCIA® (abatacept) - 21/05/2007 44 - 09/07/2007	PR à partir de 6 ans	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV lors de la mise sur le marché Risque d'accident d'hypersensibilité Fiche PGR-P	Sortie de la réserve hospitalière en cours d'examen	
45 PARLODEL® et génériques (bromocriptine) - 26/06/1981 - 19/08/1988	Inhibition de la lactation	Nationale	NON	NON	Enquête de PV en cours : risques de complications neuro-vasculaires	Examen par le CTPV prévu en 2011 Réévaluation du B/R envisagée	
46 PEDEA® (ibuprofène injectable) - 29/07/2004 - 04/10/2004	Traitemet du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines	Européenne centralisée	NON	NON	Enquête de PV : toxicité rénale Retour d'expérience des néonatalogistes souhaité	Examen par le CTPV prévu au Q2 2011.	
47 Pholcodine et spécialités - 1ère AMM : 01/08/1978	Traitemet symptomatique des toux non productives gênantes	Nationale	NON	NON	Enquête de PV suite aux données scandinaves publiées sur risque d'anaphylaxie aux curares, potentialisé par la pholcodine.	Déclenchement le 28 janvier 2011 d'une réévaluation européenne.	
48 PRADAXA® (dabigatran) - 18/03/2008 - 15/12/2008	Prévention de la thrombo-embolie veineuse dans la chirurgie orthopédique	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque d'hémorragie et d'atteinte hépatique Etude de tolérance européenne incluant la France en cours Fiche PGR-P	Examen par le CTPV prévu en 2011	
49 PRAXINOR® (théonédraline / caféïne) - 06/01/1991 - 07/01/2008	Hypotension orthostatique	Nationale	NON	NON	Enquête de PV et addictovigilance : Signalement abus / dépendance	Demande d'inscription sur la liste I des substances vénéneuses en cours d'instruction	

MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
50 PREVENAR 13® (7 sérotypes) - 09/12/2009 - 01/06/2010	Immunisation active prévention maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par Streptococcus pneumoniae chez nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Fiche PGR-P	Examen des données des 6 premiers mois de commercialisation au Q1 2011
51 PRIMALAN® (méquitazine) - 22/02/1983 - 19/01/1984	Traitemet symptomatique des manifestations allergiques	Nationale	NON	NON	Signalements de rares troubles du rythme (allongement du QT) Etude QTc positive Etudes complémentaires souhaitées (données pédiatriques, posologie et durée de traitement)	Examen en commission d'AMM fin janvier 2011
52 PROCORALAN® (ivabradine) - 25/10/2005 - 31/08/2007	Angor stable chronique	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation Fiche PGR-P	Examen par le CTPV, février 2011
53 PROTELOS® (ranélate de strontium) - 21/09/2004 - 09/01/2006	Ostéoporose post-ménopausique	Européenne centralisée	OUI	NON	Enquête de PV à la suite de l'alerte sur le risque de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) Dernier examen en CNPV en juillet 2010: pas de modification du RCP/Notice	Maintien du suivi national
54 PROTOPIC® (tacrolimus) - 28/02/2002 - 19/05/2003	Dermatite atopique modérée à sévère	Européenne centralisée	OUI	NON	Enquête de PV : Cas de lymphomes cutanés rapportés Etude multicentrique européenne du suivi pendant 10 ans des enfants/adolescents traités, en cours. Etude française en collaboration avec le groupe français des lymphomes cutanés en cours.	Examen par le CTPV prévu Q2 2011
55 REVIMID® (Lénalidomide) - 14/06/2007 - 17/09/2007	Myélome multiple 2ème ligne	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation du produit Signal de syndromes d'hypersensibilité en cours d'évaluation Etude d'utilisation Fiche PGR-P	Maintien du suivi.

MEDICAMENTS (DCI - Denomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation		INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
56	RIVOTRIL® (clonazepam) - 09/02/1995 - 01/07/1998	Traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant	Nationale	NON	OUI	Suivi renforcé d'addictovigilance (cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné) Avis favorable de la CNSP pour limiter la prescription à 12 semaines (arrêté du 12/10/2010).	Actualisation des données au 1er trimestre 2011
57	ROACTERMA® (tocilizumab) - 16/01/2009 - 17/12/2009	Polyarthrite rhumatoïde	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV lors de la mise sur le marché : risque d'infections et d'hypersensibilité Fiche PGR-P	Examen au CTPV prévu au Q3 2011
58	ROHYPNOL® (flunitrazépam) - 24/12/1984 - 19/01/1985	Troubles sévères du sommeil	Nationale	NON	NON	Enquête d'addictovigilance des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné depuis 2000 Modification des conditions de prescription et de délivrance en octobre 2000	Actualisation des données et examen par le CTCEIP au 2ème trimestre 2011
59	SORIATANE® (acitréttine) - 12/09/1988 - 19/07/1989	Psoriasis sévère, dermatoses, lichen plan	Nationale	NON	NON	Plan de prévention des grossesses : risque tératogène	Examen par le CTPV prévu Q2 2011
60	STABLON® (tianeptine) - 06/02/1987 - 19/05/1988	Episodes dépressifs majeurs	Nationale	NON	NON	Enquête d'addictovigilance depuis 2004 Impact des mesures prises en 2005 en cours d'évaluation	Examen par le CT des CEIP au Q2 2011
61	STELARA® (ustekinumab) - 16/01/2009 - 30/07/2009	Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAtérapie	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV avec la participation de l'association de patients "APLCP" Fiche PGR-P	Examen par le CTPV Q1 2011
62	STILNOX® et génériques (zolpidem) - 09/06/1987	Troubles sévères du sommeil	Nationale	NON	NON	Enquête d'addictovigilance : mésusage, abus Modification de l'AMM en 2004	Examen au CTCEIP prévu en mars 2011
63	SUBUTEX® et génériques (buprenorphine) - 31/07/1995	Traitements substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés	Européenne reconnaissance mutuelle	NON	OUI	Suivi renforcé de PV et d'addictovigilance depuis la mise sur le marché des génériques Etudes d'utilisation en cours Fiche PGR-P	Examen prévu à la CNSP en février 2011
64	THALIDOMIDE CELGENE® - 16/04/2008 - 19/10/2009	Myélome multiple en association	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV depuis la mise sur le marché Observatoire de suivi des prescriptions et des délivrances Fiche PGR-P	Examen prévu par la CNPV Q1 2011

N° MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIV	ACTIONS EN COURS	
65 TOCTINO® (alitrétiloïne) - 16/10/2008 - 09/11/2009	Eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants	Européenne décentralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Programme de prévention des grossesses Fiche PGR-P	Examen prévu par la CTPV en 2011	
66 Tramadol (spécialités en contenant)	Traitements des douleurs modérées à sévères.	Nationale	NON	NON	Suivi renforcé de PV et d'addictovigilance dans le contexte du retrait du dextropropoxyphène et du signalement des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné	Examen par le CTPV prévu en 2011	
67 TRIVASTAL® (piribédil) - 01/10/1990 - 19/10/1994	Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences), claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, maladie de Parkinson	Nationale	NON	NON	Enquête de PV suite à des cas de somnolence et d'attaques de sommeil en cours	Examen par le CTPV, Q2 2011	
68 TYSABRI® (natalizumab) - 27/06/2006 - 12/04/2007	Sclérose en plaques	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV : risque de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) Suivi de tolérance et d'utilisation : cohorte TYSEDMUS en cours CNPV Janvier 2011: pas de modification du RCP Fiche PGR-P	Evaluation du risque de LEMP en cours à l'Europe	
69 VALDOXAN® (agomélatine) - 19/02/2009 - 28/05/2010	Episodes dépressifs majeurs caractérisés	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation (en particulier suivi des atteintes hépatiques) Etude de tolérance européenne incluant la France Fiche PGR-P	Bilan à un an de la commercialisation prévu Q2 2011	

MEDICAMENTS (DCI : Dénomination Commune Internationale)		INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
	- date d'AMM - date de commercialisation						
70	VASTAREL® (trimétazidine) - 30/03/1978 - 19/10/1980	Traitemen prophylactique de la crise d'angine de poitrine, traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes, traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire	Nationale	NON	NON	Enquête de PV : syndromes parkinsoniens, thrombopénie et purpura et autres effets indésirables	Passage en commission d'AMM Q1 2011 Réévaluation du B/R en cours
71	VFEND® (voriconazole) - 19/03/2002 - 02/09/2002	Traitemen des infections fongiques	Européenne centralisée	en cours d'élaboration	NON	Suivi renforcé PV : risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée. Etude d'évaluation du risque de carcinome épidermoïde en cours d'élaboration	Examen par le CTPV, Q2 2011
72	VICTOZA (liraglutide) - 30/06/2009 - 22/03/2010	Diabète type 2	Européenne centralisée	OUI	en cours d'élaboration	Suivi renforcé de PV : pancréatites et risque de cancer notamment cancer médullaire thyroïdien	
73	XARELTO® (rivaroxaban) - 30/09/2008 - 06/05/2009	Prévention de la thrombo-embolie veineuse dans la chirurgie orthopédique	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Risque d'accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques Fiche PGR-P	Suivi en cours, Examen par le CTPV, Q1 2011
74	XYREM® (oxybate de sodium) - 13/10/2005 - 12/10/2006	Traitemen de la narcolepsie chez les adultes présentant une cataplexie	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV et d'addictovigilance (PGR national) Etude d'utilisation en cours Fiche PGR-P	Maintien du suivi
75	ZYPADHERA® (olanzapine) - 19/11/2008 - 26/01/2010	Schizophrénie épisodes maniaques récidives de trouble bipolaire	Européenne centralisée	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation (en particulier suivi du risque de syndrome post injection) Fiche PGR-P	Examen par le CTPV en mai 2011; bilan à un an de commercialisation de ZYPADHERA® avec point d'actualisation des données de tolérance de ZYPREXA®
76	ZYBAN® (chlorhydrate de bupropion) - 03/08/2001 - 17/09/2001	Sevrage tabagique	Européenne reconnaissance mutuelle	NON	NON	Enquête de PV : risque de troubles psychiatriques, dépression, suicide	Maintien de la surveillance de routine
77	ZYVOXID® (linézolide) - 31/08/2001 - 15/03/2002	Infections à bactéries gram + sensibles	Européenne reconnaissance mutuelle	NON	NON	Enquête de PV : cas d'acidose lactique et d'anémie associés à une utilisation hors AMM	Examen par le CTPV, Q1 2011

CLASSES DE MEDICAMENTS

MEDICAMENTS (DC) : Denomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
CLASSES DE MEDICAMENTS	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
AGONISTES DOPAMINERGIQUES (piribédil, pramipexole, ropinirole, apomorphine, cabergoline, pergolide, lisuride, bromocriptine, bensérazide, entacapone)	Traitement de la maladie de Parkinson Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère Hyperprolactinémies	Européenne reconnaissance mutuelle Nationale	NON	NON	Bilan effectué en 2009 par les services de l'Afssaps et communication Risque de troubles compulsifs notamment jeu pathologique Collaboration avec les associations de patients parkinsoniens	Maintien de la surveillance de routine
ANTI DEPRESSEURS INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline)	Episode dépressif majeur chez l'enfant > 8 ans (fluoxétine) Troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant à partir 6-8 ans (fluvoxamine, sertraline)	Nationale	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV des antidépresseurs ayant une indication chez l'enfant et l'adolescent, effets indésirables sur la croissance et la maturation sexuelle Etude rétrospective française en cours sur l'exploration de la croissance et du développement sexuel dans une cohorte d'enfants / adolescents	Examen par le CTPV prévu en 2011
ANTI-TNF (HUMIRA®, ENBREL®, REMICADE®...) - 1ère AMM (REMICADE® : 13/08/1999)	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques...	Européenne centralisée	OUI (depuis 2006, extension d'indication)	NON	Suivi renforcé de PV mis en place lors de la commercialisation, portant sur l'ensemble des risques Participation à l'observatoire français RATIO (registre "Recherche sur les anti-TNF alpha et les infections opportunistes")	Examen par le CTPV prévu en 2011
BIPHOSPHONATES (FOSAMAX® : acide alendronique FOSAVANCE® : acide alendronique LYTOS® : clodronate de sodium CLASTOBAN® : clodronate de sodium CLODRONATE DE SODIUM G GAM® : clodronate de sodium DIDRONEL® : etidronate sodique BONVIVA® : acide ibandronique BONDRONAT® : acide ibandronique DESTARA® : acide ibandronique AREDIA® : pamidronate de sodium ACTONEL® : risédronate monosodique SKELID® : tiludronate disodique ZOMETA® : acide zolédronique ACLASTA® : acide zolédronique) et rénoprotectrice	Ostéoporose post-ménopausique et autres indications rhumatologiques	Européenne centralisée et nationale	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV depuis 2006 en raison de la mise en évidence du risque d'ostéonécrose de la mâchoire Recommendations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates (site Afssaps-déc 2007)	Arbitrage européen en cours concernant les fractures de stress Maintien du suivi

MEDICAMENTS (DCI : Denomination Commune Internationale) - date d'AMM - date de commercialisation	INDICATION	TYPE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	PGR EUROPEEN	PGR NATIONAL (purement national ou en complément du PGR européen)	MESURES DE SURVEILLANCE RENFORCEE/ENQUETES MOTIFS DU SUIVI	ACTIONS EN COURS
Collyres mydiatiques anticholinergiques chez des patients à risque (sujets âgés et enfants)	Examen fond de l'œil, cyclopégie, dilatation pré-opératoire	Nationale	NON	NON	Enquête de PV sur le risque d'intoxication atropinique particulièrement chez le petit enfant	Réunion groupe ad-hoc février 2011 pour la révision de la posologie, l'utilisation chez l'enfant et les prématurés.
Immunoglobulines IV	Déficits immunitaires	Européenne centralisée et nationale	NON	NON	Enquête de PV notamment en raison du risque thrombo-embolique	Enquête en cours
SCLEROSANTS VEINEUX : AETOXISCLEROL® (Lauromacrogol 400), LAUROMACROGOL 400 KREUSSLER® (Lauromacrogol 400), MICROSCLEROL®, SCLEREMO® (Glycérine + alun de chrome), TROMBOVAR® (Teradécyl sulfate de sodium)	Sclérose dans des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes	Nationale	NON	NON	Enquête dé PV suite à la notification d'accidents vasculaires ischémiques transitoires : mise en place d'une enquête de pharmacovigilance	En cours d'évaluation
Solutés de Dialyse Péritoneale BAXTER (EXTRANEAL®/ DIANEAL®/NUTRINEAL®)	TraITEMENT par dialyse péritoneale de patients atteints d'insuffisance rénale chronique.	Procédure nationale et de Reconnaissance mutuelle	NON	NON	Enquête de PV risque de contamination par des endotoxines de certaines poches de solutés de dialyse péritoneale Baxter	Enquête en cours Bilan hebdomadaire par les services de l'Afssaps Procédure européenne de réévaluation des solutés en cours
VACCINS ANTI-GRIPPAUX (MUTAGRIP®, VAXIGRIP®, TETAGRIP®, INFLUVAC®, IMMUGRIP®, AGRIPPAL®, GRIPGUARD®, PREVIGRIP®, FLUARIX®)	Prévention grippe saisonnière	Européenne et Nationale	NON	NON	Enquête de PV lors de la campagne de vaccination (hiver 2010-2011)	Examen par le CTPV prévu en 2011
VACCINS ANTI-GRIPPE A (H1N1) (CELVAPAN®, PANDEMRIX®, FOCETRIA®, PANENZA®)	Prévention grippe H1N1	Européenne centralisée et reconnaissance mutuelle	OUI	OUI	Suivi renforcé de PV Campagne nationale de vaccination Suivi des cas d'exposition au cours de la grossesse. Plusieurs études post-AMM en cours	Suivi en cours
VACCINS ANTI-HEPATITE B (GENHEVAC®, ENGERIX B®, HBVAXPRO®, TWINRIX®, INFANRIX HEXA®, FENDRIX®)	Immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite B	Nationale Européenne centralisée et reconnaissance mutuelle	NON	NON	Enquête de PV depuis 1994 concernant notamment atteintes démyélinisantes, maladies autoimmunes et myofascites à macrophages	Actualisation des données en cours
VITAMINE D, A, C et E spécialités indiquées dans la supplémentation chez le nourrisson	Supplémentation en vitamine D, A, C et E	Nationale	NON	NON	Enquête de PV : signal de malaises lors de l'administration des spécialités Uvestrol D 1500UI/mL et Uvestrol Vitaminé ADEC à des nouveaux-nés ou des nourrissons. Etude d'utilisation en cours d'élaboration	Communication sur les modalités d'administration et le bon usage prévue en février 2011 et examen par la CNPV Q1 2011

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSAPS.
Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Mise au point.
Juin 2005. 20 p.
2. AFSSAPS (page consultée le 10 avril 2010).
Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène (DXP) à la suite de l'évaluation par les Centres Antipoison (CAP) du 28 Juillet 2005.
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-l-association-paracetamol-et-dextropropoxyphene-DXP-a-la-suite-de-l-evaluation-par-les-Centres-Antipoison-CAP/>
3. AFSSAPS.
Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®).
Communiqué du 23 septembre 2010.
4. BANNWARTH B.
Les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé.
Rev Rhum 2004 ; 71 : 534-8.
5. BEAUMEL C et VATAN M.
Mouvement de la population.
INSEE Résultats : La situation démographique en 2006. 5-6.
6. BEERS MH, FINK A and BECK JC.
Screening recommendations for the elderly.
Am J Public Health 1991 ; 81 : 1131-40.
7. BEERS MH, OUSLANDER JG, ROLLINGHER J, REUBEN DB, BROOKS J and BECK JC.
Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents.
Arch Intern Med 1991 ; 151 : 1825-32.
8. BEERS MH, OUSLANDER JG, FINGOLD SF, MORGESTERN H, REUBEN DB, ROGERS W, ZEFFREN MJ and BECK JC.
Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities.
Ann Intern Med 1992 ; 117: 684-9.
9. BEERS MH, FINGOLD SF, OUSLANDER JG, REUBEN DB, MORGESTERN H and BECK JC.
Characteristics and quality of prescribing by doctors practicing in nursing homes.
J Am Geriatr Soc 1993 ; 41 : 802-7.
10. BEERS MH.
Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update.
Arch Intern Med 1997 ; 157 : 1531-6.

11. BIETH G (page consultée le 20 août 2009).
Les comptes nationaux de la santé en 2005.
<http://www.sante.gouv.fr>
12. BOILY MJ et MALLET L.
Comment évaluer la charge anticholinergique ?
Pharmactuel 2008 ; 41 S1 : 32-6.
13. BUDNITZ D, POLLOCK D, WEIDENBACH K, MENDELSOHN A, SCHROEDER T and ANNEST J.
National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events.
JAMA 2006 ; 296 : 1858-66.
14. CAIRD FL.
La prescription médicamenteuse aux personnes âgées.
Copenhague, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, 1987.
15. CECILE M, SEUX V, PAULY V, TASSY S, REYNAUD-LEVY O, DALCO O, THIRION X, SOUBEYRAND J et RETORNAZ F.
Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques.
Rev Med Interne 2009 ; 30 : 393-400.
16. CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE.
Pages consultées en novembre 2010.
<http://www.cbip.be/>
17. CNAMTS.
Données 2001.
18. COCKCROFT DW, GAULT MH.
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
Nephron 1976 ; 16 : 31-41.
19. Commission de la Transparence.
TANGANIL 500 mg.
Avis du 03 janvier 2007.
20. DUMONT E.
Critique du dipyridamole.
Rev Prescrire 1994 ; 14 : 764-5.
21. EMERIAU JP, FOURRIER A, DARTIGUES JF et BEGAUD B.
Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées.
Bull Acad Natle Med 1998 ; 182 : 57-67.
22. FERCHICHI S et ANTOINE V.
Le bon usage des médicaments chez la personne âgée.
Rev Med Interne 2004 ; 25 : 582-90.

23. FICK DM, COOPER JW, WADE WE, WALLER JL, MACLEAN JR and BEERS MH.
Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.
Results of a US consensus panel of experts.
Arch Intern Med 2003 ; 163 : 2716-24.
24. FLIPO R-M.
Conséquences de l'association anti-inflammatoires non-stéroïdiens et aspirine à visée cardiovasculaire chez le sujet âgé.
Rev Rhum 2004 ; 71 S1 : 73-8.
25. FRIOCOURT P.
Cholestérol et sujets âgés.
Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie 2007 ; 7 : 7-17.
26. GAUBERT S.
Iatrogénèse médicamenteuse. Evénements indésirables : effets indésirables ou erreur médicamenteuse ?
Observatoire national des prescriptions et consommation des médicaments. Mise à jour du 21 août 2006.
27. GENTRIC A, ESTIVIN S.
L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé.
Rev Med Interne 2006 ; 27 : 458-64.
28. GODEAU P, HERSON S et PIETTE JC.
Traité de médecine 4^{ème} édition.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2004, 311-55.
29. GOUREVITCH R, BLANCHET B, EL-KISSI Y, BAUP N, DEGUILLAUME AM, GURY C et GALINOWSKI A.
Effets secondaires psychiatriques des médicaments non psychotropes.
EMC-Psychiatrie 2005 ; 2 : 340-65.
30. GUAY DRP.
Geriatric pharmacotherapy updates.
Am J Geriatr Pharmacother 2009 ; 7 : 130-41.
31. GURWITZ JH and AVORN J.
The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions.
Ann Intern Med 1991 ; 114 : 956-66.
32. HAS : LEGRAIN S.
Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : Consommation, prescription, iatrogénie et observance.
2005. 16 p.
33. HAS.
Commission de la Transparence. Règlement intérieur.
22 juin 2005. 17 p.

34. HAS.
Fiche technique - définition SMR.
10 avril 2007.
35. HAS.
Amélioration des pratiques professionnelles : La gériatrie et la HAS ensemble pour l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.
Communiqué de Presse, 10 mars 2009.
36. HAS (page consultée le 21 décembre 2010).
Commission de la Transparence.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412113/commission-de-la-transparence
37. LAROCHE ML, CHARMES JP et MERLE L.
Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list.
Eur J Clin Pharmacol 2007 ; 63 : 725-31.
38. LAROCHE ML, BOUTHIER F, MERLE L et CHARMES JP.
Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française.
Rev Med Interne 2009 ; 30 : 592-601.
39. LECHEVALLIER-MICHEL N, GAUTIER-BERTRAND M, ALPEROVITCH A, BERR C, BELMIN J, LEGRAIN S et al.
Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study.
Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 60 : 813-9.
40. LEGRAIN S et GIRARD L.
Accidents iatrogènes médicamenteux.
Gériatries 2002 ; 30 : 24-30.
41. LEGRAIN S et LACAILLE S.
Prescription médicamenteuse du sujet âgé.
EMC-Médecine 2005 ; 2 : 127-36.
42. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, GREENE T, ROGERS N and ROTH D.
A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.
Ann Intern Med. 1999 16 ; 130(6) : 461-70.
43. MAC LEOD PJ, HUANG AR, TAMBLYN RM and GAYTON DC.
Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel.
Can Med Assoc J 1997; 156: 385-91.
44. MURRAY MD, CALLAHAN CM.
Improving medication use for older adults: an integrated research agenda.
Ann Intern Med 2003 ; 139 : 425-9.

45. NAUDIN F et SERMET C.
La prescription des médicaments à SMR insuffisant en 2001.
Paris : CREDES ; 2001.
46. NOBLE RE.
Drug therapy in the elderly.
Metabolism 2003 ; 52 : 27-30.
47. PETERMANS J, LAPERCHE J et SCHEEN AJ.
Quelle place pour la prévention cardiovasculaire par statine chez les personnes âgées ?
Rev Med Liege 2006 ; 61 : 386-93.
48. PRESCRIRE REDACTION.
CYCLO 3® et DAFLON® « forts » : utilité et limite des phlébotoniques.
Rev Prescrire 1987 ; 7 (68) : 355-7.
49. PRESCRIRE REDACTION.
GINKOR FORT®.
Rev Prescrire 1989 : 9 (89) : 389.
50. PRESCRIRE REDACTION.
ENDOTELON 150 mg®.
Rev Prescrire 1990 ; 10 (94) : 96.
51. PRESCRIRE REDACTION.
La place (limitée) des médicaments « vasoactifs » dans la claudication intermittente.
Rev Prescrire 1991 ; 11 (103) : 32-5.
52. PRESCRIRE REDACTION.
L'adrafinil (OLMIFON®) : Cinq ans après, il faut conclure que l'adrafinil n'a rien apporté de nouveau en thérapeutique gériatrique.
Rev Prescrire 1991 ; 11 (104) : 68-9.
53. PRESCRIRE REDACTION.
Quelle est l'utilité du naftidrofuryl ?
Rev Prescrire 1991 ; 11 (108) : 297-8.
54. PRESCRIRE REDACTION.
TANAKAN® dans l'artériopathie des membres inférieurs ?
Rev Prescrire 1992 ; 12 (116) : 131-2.
55. PRESCRIRE REDACTION.
Médicaments commercialisés à l'hôpital : midodrine.
Rev Prescrire 1994 ; 14 (143) : 460-2.
56. PRESCRIRE REDACTION.
TANGANIL® comprimés.
Rev Prescrire 1995 ; 15 (155) : 665.
57. PRESCRIRE REDACTION.
Ginkgo biloba.
Rev Prescrire 1995 ; 15 (156) : 731.

58. PRESCRIRE REDACTION.
Mélilot + rutoside : ESBERIVEN FORT® comprimés.
Rev Prescrire 1995 ; 15 (156) : 734-5.
59. PRESCRIRE REDACTION.
Buflométil : attention au surdosage !
Rev Prescrire 1998 ; 18 (181) : 115.
60. PRESCRIRE REDACTION.
Fentanyl en dispositif transdermique : une alternative à la morphine.
Rev Prescrire 1998 ; 18 (184) : 331-4.
61. PRESCRIRE REDACTION.
Ticlopidine : n'a plus d'intérêt en pratique courante.
Rev Prescrire 1999 ; 19 (195) : 343-5.
62. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine guère mieux qu'un placebo.
Rev Prescrire 1999 ; 19 (197) : 502-5.
63. PRESCRIRE REDACTION.
LAMALINE® gélules et suppositoires.
Rev Prescrire 2000 ; 20 (206) : 358.
64. PRESCRIRE REDACTION.
Quinine et crampes : une efficacité incertaine mais des risques importants.
Rev Prescrire 2000 ; 20 (206) : 372-6.
65. PRESCRIRE REDACTION.
Attention au tramadol chez les patients âgés.
Rev Prescrire 2001 ; 21 (213) : 36.
66. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine : une dépense injustifiable.
Rev Prescrire 2001 ; 21 (214) : 114-6.
67. PRESCRIRE REDACTION.
Cystite sous acide tiaprofénique.
Rev Prescrire 2001 ; 21 (214) : 122.
68. PRESCRIRE REDACTION.
Rétention urinaire sous lopéramide.
Rev Prescrire 2001 ; 21 (221) : 677.
69. PRESCRIRE REDACTION.
Diacéréine : nouveau libellé, mais pas plus d'efficacité.
Rev Prescrire 2002 ; 22 (226) : 195.
70. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine : toujours aucune efficacité démontrée dans les troubles visuels.
Rev Prescrire 2002 ; 22 (228) : 328-33.

71. PRESCRIRE REDACTION.
Les indications des médicaments dits « vasoactifs » en ophtalmologie : le flou organisé.
Rev Prescrire 2002 ; 22 (228) : 330-1.
72. PRESCRIRE REDACTION.
Fibroses dues aux dérivés de l'ergot de seigle.
Rev Prescrire 2002 ; 22 (231) : 598-601.
73. PRESCRIRE REDACTION.
Primidone : retour sur le marché.
Rev Prescrire 2003 ; 23 (245) : 823.
74. PRESCRIRE REDACTION.
Coxibs : Pas mieux que les autres AINS.
Rev Prescrire 2004 ; 24 (253) : 589.
75. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine : 40 ans de remboursement sans justification solide.
Rev Prescrire 2004 ; 24 (256) : 824.
76. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine dans l'angor stable ? (suite)
Rev Prescrire 2005 ; 25 (258) : 156.
77. PRESCRIRE REDACTION.
Maladie d'Alzheimer : gare aux interactions avec les anticholinestérasiques.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 111-5.
78. PRESCRIRE REDACTION.
La mémantine, un dérivé de l'amantadine.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 113.
79. PRESCRIRE REDACTION.
Veinotoniques toujours remboursables, mais à 15%.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (270) : 177.
80. PRESCRIRE REDACTION.
Syndromes parkinsoniens réversibles liés à la trimétazidine (suite).
Rev Prescrire 2006 ; 26 (272) : 346-7.
81. PRESCRIRE REDACTION.
Nitrofurantoïne : atteintes pulmonaires, hépatiques, cutanées, neurologiques.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (273) : 426.
82. PRESCRIRE REDACTION.
Duloxétine : dépression, neuropathies diabétiques : trop d'effets indésirables.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (274) : 486.

83. PRESCRIRE REDACTION.
Choix d'une statine : Pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine.
Rev Prescrire 2006 ; 26 (276) : 692-5.
84. PRESCRIRE REDACTION.
Retrait du marché du buflomédil 300 mg : encore une demi-mesure !
Rev Prescrire 2007 ; 27 (279) : 20.
85. PRESCRIRE REDACTION.
Moins d'antalgiques chez les personnes âgées avec déficit cognitif.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (282) : 209.
86. PRESCRIRE REDACTION.
Décontracturants musculaires : une réévaluation non suivie d'effets.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (282) : 258.
87. PRESCRIRE REDACTION.
Neuropathies périphériques et statines.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (282) : 269-70.
88. PRESCRIRE REDACTION.
Dextropropoxyphène : encore des décès !
Rev Prescrire 2007 ; 27 (282) : 274.
89. PRESCRIRE REDACTION.
Choix d'un hypocholestérolémiant : Deux poids, deux mesures ?
Rev Prescrire 2007 ; 27 (284) : 476.
90. PRESCRIRE REDACTION.
Les pneumopathies interstitielles dues à des médicaments.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (285) : 510-3.
91. PRESCRIRE REDACTION.
Ginkgo et maladie d'Alzheimer : entre placebo et efficacité très modeste.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (285) : 592-4.
92. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazidine : toujours là... Hélas !
Rev Prescrire 2007 ; 27 (287) : 664.
93. PRESCRIRE REDACTION.
Dextropropoxyphène + paracétamol : toujours là... malgré les risques.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (288) : 735.
94. PRESCRIRE REDACTION.
Atteintes hépatiques liées à l'association amoxicilline + acide clavulanique.
Rev Prescrire 2007 ; 27 (288) : 750.
95. PRESCRIRE REDACTION.
Dihydroergotamine : restriction du remboursement à la migraine.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (292) : 97-8.

96. PRESCRIRE REDACTION.
Midodrine : en ville et remboursable.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (294) : 263.
97. PRESCRIRE REDACTION.
PRAXINOR® : abus et dépendances.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (295): 346.
98. PRESCRIRE REDACTION.
Trospium : allongement de l'intervalle QT.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (295) : 346.
99. PRESCRIRE REDACTION.
Troubles fonctionnels intestinaux récurrents : une évolution bénigne, des traitements symptomatiques.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (295) : 359-64.
100. PRESCRIRE REDACTION.
OKIMUS® : tout faux !
Rev Prescrire 2008 ; 28 (297) : 501.
101. PRESCRIRE REDACTION.
Trimétazipine : mouvements anormaux et hallucinations.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (301) : 828.
102. PRESCRIRE REDACTION.
Effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazipine.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (301) : 833.
103. PRESCRIRE REDACTION
Douleurs non cancéreuses stables : une alternative à la morphine orale.
Rev Prescrire 2008 ; 28 (302): 891.
104. PRESCRIRE REDACTION.
Rosiglitazone : même à moindre prix, ça suffit !
Rev Prescrire 2009 ; 29 (306) : 255.
105. PRESCRIRE REDACTION.
Mémantine : insuffisance cardiaque.
Rev Prescrire 2009 ; 29 (307) : 349.
106. PRESCRIRE REDACTION.
Rispéridone et agressivité liée à une démence de type Alzheimer.
Rev Prescrire 2009 ; 29 (309) : 487.
107. PRESCRIRE REDACTION.
Médicaments de la toux et du rhume : des effets indésirables trop graves face à des troubles bénins.
Rev Prescrire 2009 ; 29 (312) : 751-3.

108. PRESCRIRE REDACTION.
Thiocolchicoside : convulsions ?
Rev Prescrire 2009 ; 29 (313) : 833.
109. PRESCRIRE REDACTION.
Guide interactions médicamenteuses 2010.
Décembre 2009. 352 p.
110. PRESCRIRE REDACTION.
Phloroglucinol : réactions allergiques graves.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (316) : 114.
111. PRESCRIRE REDACTION.
Calcitonine : déremboursement justifié dans l'ostéoporose.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (318) : 263-4.
112. PRESCRIRE REDACTION.
Serenoa repens et hypertrophie bénigne de la prostate : pas plus efficace qu'un placebo.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (318) : 287.
113. PRESCRIRE REDACTION.
Patients âgés déments et neuroleptiques : excès de mortalité.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (320) : 427-9.
114. PRESCRIRE REDACTION.
Médicaments à 15% : des incohérences dans la liste publiée, sans argumentation.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 498-501.
115. PRESCRIRE REDACTION.
Chondroïtine, diacéréine et insaponifiables d'avocat et de soja : restriction des indications.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 503.
116. PRESCRIRE REDACTION.
Aspirine et prévention d'un premier accident cardiovasculaire.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 523-6.
117. PRESCRIRE REDACTION.
Dextropropoxyphène : retrait au plus tard en septembre 2011 dans l'Union européenne.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (323) : 662.
118. PRESCRIRE REDACTION.
Glucosamine : remboursable malgré une balance bénéfices-risques défavorable.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (323) : 663.
119. PRESCRIRE REDACTION.
Oxomémazine : un antihistaminique H1 à éviter dans la toux.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (323) : 669.

120. PRESCRIRE REDACTION.
Dipyridamole et accidents vasculaires cérébraux.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (323) : 672.
121. PRESCRIRE REDACTION.
Neuroleptiques : troubles de la déglutition.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (324) : 746-8.
122. PRESCRIRE REDACTION.
Prévention thromboembolique et insuffisance rénale : en rester à l'héparine non fractionnée.
Rev Prescrire 2010 ; 30 (324) : 767-8.
123. PRESCRIRE REDACTION.
Guide interactions médicamenteuses 2011.
Décembre 2010. 416 p.
124. PRESCRIRE REDACTION.
Nimésulide : encore des patients exposés à des hépatites graves.
Rev Prescrire 2011 ; 31 (327) : 22-3.
125. PRESCRIRE REDACTION.
Bilan gériatrie.
Rev Prescrire 2011 ; 31 (327) : 41.
126. SCHLIEGER JL, VINZIO S, PRADIGNAC A, GRUNENBERGER F, GOICHOTB.
Statines et risque cérébro- et cardiovasculaire chez les personnes âgées.
Rev Med Interne 2004 ; 25 : 801-5.
127. SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACOLOGIE.
Echos des 25^{èmes} journées nationales de pharmacovigilance.
Société Française de Pharmacologie – 8^{ème} Congrès - 2004.
128. TRIVALLE C.
Antibiothérapie et personnes âgées.
Antibiotiques 2004 ; 6 : 164-8.
129. TULNER LR, KUPER IMJA, FRANKFORT SV, VAN CAMPEN JPCM, KOKS CHW, BRANDJES DPM and BEIJNEN JH.
Discrepancies in report drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions.
Am J Geriatr Pharmacother 2009 ; 7 : 93-104.
130. VIDAL 2010.
Le dictionnaire. 86^{ème} édition.
Malesherbes. 2010. 3104 p.
131. ZHAN C, SANGL J, BIERMAN AS, MILLER MR, FRIEDMAN B, WICKIZER SW and MEYER GS.
Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey.
JAMA 2001 ; 286 : 2823-9.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 mars 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Adeline SAURET**Sujet :**MEDICAMENTS DONT LA BALANCE BENEFICE-RISQUE EST DEFAVORABLE EN GERIATRIE :
A PROPOS DE PRESCRIPTIONS EN EHPAD DU
CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-NICOLAS-DE-
PORT.**Jury :Président : M. François BONNEAUX, Maître de Conférences
Directeur : M. François BONNEAUX, Maître de ConférencesJuges : M. Pierre WOURMS, Pharmacien
M. Benoît VANNSON, Médecin
Mme Catherine NAVEL, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 15 février 2011

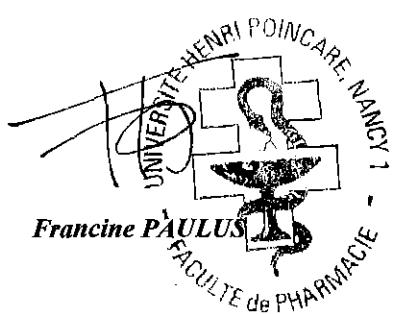
Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. François BONNEAUX,
Maître de Conférences**M. François BONNEAUX,**
Maître de Conférences

Vu et approuvé,

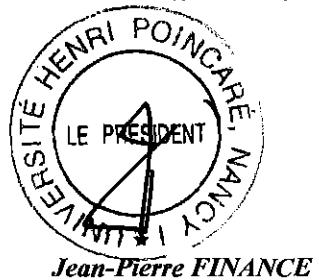
Nancy, le 21.02.11

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 28.02.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Nº d'enregistrement : 3540

N° d'identification :

TITRE

**MEDICAMENTS DONT LA BALANCE BENEFICE-RISQUE EST
DEFAVORABLE EN GERIATRIE :
A PROPOS DE PRESCRIPTIONS EN EHPAD DU CENTRE
HOSPITALIER DE SAINT-NICOLAS-DE-PORT**

Thèse soutenue le 25 mars 2011

Par Adeline SAURET

RESUME :

Ce travail a été réalisé dans le but d'apprécier la prescription chez la personne âgée et de réduire l'utilisation de médicaments jugés inappropriés ou dont la balance bénéfice-risque est défavorable chez ce type de patient.

Les différentes classes thérapeutiques d'utilisation courante en gériatrie ont été reprises : antalgie, rhumatologie, cardiologie, neurologie, gastro-entérologie, urologie, pneumologie, endocrinologie et infectiologie.

A partir des valeurs des médicaments dispensés au cours des années 2008 et 2010 au sein de différents EHPAD du Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port, une comparaison a été effectuée afin d'observer une évolution de ces prescriptions. Des alternatives sont également proposées.

MOTS CLES : MEDICAMENT, GERIATRIE, BALANCE BENEFICE-RISQUE, EHPAD

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
BONNEAUX François	Laboratoire de chimie thérapeutique	Travail personnel X Bibliographique Thème 3 6

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
 3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
 5 – Biologie **6 – Pratique professionnelle**