



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

THESE n°30

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 28 Avril 2015

par

M. ASSENDAL Abdallah

Né le 27/06/1990 à Agadir

**EVALUATION DES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES
POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES CHEZ LA PERSONNE AGÉE
DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE : RÔLES ET PERSPECTIVES
POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DU
RISQUE IATROGÈNE LIÉ À CE TYPE DE PRESCRIPTION**

JURY

Mr TOD Michel, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Mme.MOUCHOUX Christelle, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Mr BENASSOU Toufik, Docteur en Pharmacie

Mr ZAHRI Hassan, Médecin généraliste

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie
Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS
PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE –COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr) Monsieur Jean FRENEY (PU – PH) Madame Florence MORFIN (PU – PH) Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH) Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH) Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr) Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH) Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr) Madame
Sandrine BOURGEOIS (MCU) Madame Marie-
Emmanuelle MILLION (MCU) Madame Alexandra
MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND Madame
Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Monsieur Benoit BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partie

« Deux manières de vieillir : l'esprit l'emporte sur la chair, ou la chair qui l'emporte sur l'esprit. » Paul Claudel.

Sommaire

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES ANNEXES	17
INTRODUCTION.....	18
I. LA PERSONNE AGEE	20
1. Définition de la personne âgée	20
2. Vieillissement de la population	21
3. Augmentation de l'espérance de vie	22
4. Mode de prise en charge médical	23
II. SPÉCIFICITÉ DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE.....	24
1. Conséquence du vieillissement sur l'organisme	24
1.1. Au niveau physiologique	24
1.2. Au niveau de la composition corporel	25
1.3. Au niveau du système nerveux	25
1.4. Au niveau du vieillissement cardio-vasculaire	26
1.5. Au niveau du système respiratoire	26
1.6. Au niveau de l'appareil digestif	26
1.7. Au niveau de l'appareil locomoteur.....	27
1.8. Au niveau de l'appareil rénal et urinaire.....	27
1.9. Au niveau des organes des sens	27
1.10. Au niveau des organes sexuels.....	28
1.11. Au niveau cutané et des phanères.....	28
1.12. Au niveau du système immunitaire	28
2. Modification des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	29
2.1. Paramètres pharmacocinétiques	29
2.1.1. Absorption	29
2.1.2. Distribution.....	30
2.2. Paramètre pharmacodynamique	35
2.2.1. Généralités	35
2.2.2. Au niveau du système nerveux central	36
2.2.3. Au niveau de la coagulation	36
2.2.4. Au niveau du système cardio-vasculaire	36
2.2.6. Au niveau du système somatique	37
2.2.7. Au niveau antalgique	37
2.3. Recommandations publiées.....	40

3. Vieillissement et maladies liés au grand âge : entre interaction et frontières	41
4. Limites de la médication chez les personnes âgées.....	42
4.1. Polypathologie et polymédication.....	42
4.2. Consommation médicamenteuse chez les personnes âgées	45
4.3. Le rôle des prescripteurs dans la polymédication	48
4.4. Les effets indésirables	49
4.5. Observance chez les personnes âgées	50
4.6. Le risque iatrogénique.....	51
4.6.1. Au niveau pharmacocinétique	51
4.6.2. Au niveau pharmacodynamique	52
4.6.3. Au niveau pharmaceutique	52
4.7. Prévention du risque iatrogène chez les personnes âgées	54
5. Prescription médicamenteuse inappropriée.....	58
5.1. Définition et généralités	58
5.1.1. L'excès de traitement ou « overuse ».....	59
5.1.2. Omission (« misus »).....	61
5.2. Lien entre PMI et événements indésirables	62
5.3. Outils évaluant la PMI	64
5.3.1. Les outils explicites	65
5.3.1.1. La liste de Beers	65
5.3.1.2. La Liste française de Laroche	65
5.3.1.3. Liste de Mc Leod (<i>McLeod, CMAJ, 1997</i>)	71
5.3.1.4. Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET) (<i>Naugler, Can J Clin Pharmacol 2000</i>).....	71
5.3.2. Les outils implicites	72
5.3.2.1. Les critères STOPP and START.....	72
5.3.2.2. No TEARS Tool (Lewis, BMJ 2004, Zermansky, BMJ 2001)	80
5.3.2.3. Medication Appropriateness Index (MAI).....	81
III. ÉTUDE DES ORDONNANCES D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE	82
1.1. Objectif	82
1.2. Méthode	82
1.2.1. Population.....	82
1.2.2. Traitement des données	83
1.2.3. Analyse statistique.....	84
1.3. Résultats.....	85
1.4. Discussion.....	90
1.4.1. Commentaires générales	90
1.4.2. Commentaires de certains critères.....	93
1.4.2.1. Critère 3	93
1.4.2.2. Critère 4	94

1.4.2.3.	Critère 5	95
1.4.2.4.	Critère 6	96
1.4.2.5.	Critère 7	96
1.4.2.6.	Critère 8	96
1.4.2.7.	Critère 10 et 27	97
1.4.2.8.	Critère 11	98
1.4.2.9.	Critère 12	98
1.4.2.10.	Critère 14	99
1.4.2.11.	Critère 18	99
1.4.2.12.	Critère 20	100
1.4.2.13.	Critère 26	100
1.4.2.14.	Critère 30	100
1.4.2.15.	Critère 32	101
1.4.3.	Comparaison avec d'autres études	101
1.4.	LES LIMITES	102
1.5.	PERSPECTIVES.....	104
CONCLUSION.....		107
BIBLIOGRAPHIE		109
ANNEXE		115

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tous ceux qui ont été à mes côtés durant mes longues années d'études et qui m'ont soutenu durant les périodes difficiles.

A mes parents, je vous dois tout !!!! Tous mes remerciements ne sont pas assez pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes frères, Merci pour tous ces moments passés en famille, j'espère que nous resterons tout aussi unis, comme nous dit le proverbe « nous sommes comme les branches d'un arbre, nous grandissons tous dans de différentes directions, mais nos racines ne font qu'un ».

Pr TOD, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

Madame MOUCHOUX, je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de m'encadrer pour cette thèse. Merci de m'avoir initié à la pharmacie clinique en gériatrie durant mon stage de 5^{ème} année Hospitalo-Universitaire. Je remercie d'ailleurs votre équipe de préparateur Philippe, François, Véronique et Lucie.

Docteur ZAHRI, merci de l'attention portée sur mon travail et d'avoir accepté d'être parmi le jury. Je vous prie de croire en mes sincères remerciements et en ma profonde estime.

Docteur Toufik BENASSOU, vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez transmis cette vocation de pharmacien d'officine depuis déjà une dizaine d'années. Vous êtes à l'image d'un pharmacien modèle : être au service de la santé de nos patients et être à leur écoute à chaque instant.

Merci pour vos conseils avisés et votre confiance durant mon cursus universitaire.

Aujourd'hui encore, j'ai beaucoup encore à apprendre de vous.

Docteur Laurence NEEL, merci de votre collaboration et de votre disponibilité. J'exprime ma gratitude pour m'avoir accueilli chaleureusement dans votre pharmacie.

Djalys, je te remercie pour avoir été à mes côtés à la pharmacie, pour tes conseils et ta bonne compagnie. Je suis fier de t'avoir comme collègue et proche ami. Je te souhaite pleines de bonnes choses avec ta petite famille.

Blandine, merci pour le soutien et l'aide apportée à la pharmacie, tu as toujours été là quand il le fallait. Je te suis reconnaissant aussi pour ton aide apportée pour ma réussite universitaire !

Merci à Youcef, Aurore, Céline (surtout pour tes conseils en phytothérapie et dans les autres domaines dans lesquels tu as su partager tes connaissances) et Sandra (pour ton sens de la rigueur) et aussi Isabelle.

Carol, Merci pour ces trois années passées ensemble, pour ta gentillesse et ton humour et surtout pour tes conseils avisés. J'espère que notre complicité perdurera ! Bon courage pour cette nouvelle aventure et nous te souhaitons beaucoup de réussite.

Juliana, Laurie, Ludivine, Ouided, Séverine : Merci beaucoup pour l'accueil chaleureux et l'ambiance que vous apportez tous les jours à la pharmacie. Vous formez une belle équipe et vous m'avez appris tant de choses durant ces années.

Anaïs, Merci pour ton écoute et ta bonne compagnie. Courage pour tes dernières années d'études !

Je souhaite une bonne continuation à mes acolytes de P1 (Florent C, Sara B, Cédric B, Audrey B). Merci à Abdel, mon cher binôme de TP, nous avons formé pendant plusieurs années un sacré duo pour te dire !

Merci à Marlène du soutien que tu m'as apporté durant cette première année de concours à Objectif Concours et surtout l'aide que tu m'as apportée durant les années suivantes pour permettre de réviser dans de bonnes conditions !

Younes, Tamime, Yaniss, merci pour tous ces moments passés ensemble durant ces dernières années. Entre les aventures toujours aussi improvisées, les pauses détente sans fin ou encore les interminables moments de révisions, vous avez rendu plus agréable mes longues années d'études. J'espère que nos amitiés resteront toujours aussi fortes et dépasseront le cadre de la fac. Une pensée pour Mossab, Samir, Atmane, Emir, Omid, Yanis B, Cédric, Assad, Zak, Anto et Devillier, Benaym, Arnaud, Mickaël

Rima et Soukaïna, Driss merci d'avoir été à mes côtés durant les périodes de révisions et pour tous ces bons moments partagés ensemble. Bon courage pour la suite et bonne continuation pour l'ECN.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont partagé avec moi les innombrables heures de futsal les jeudis et aussi les joueurs du Condrieu Futsal Club !

Désolé pour ceux que je n'ai pas nommé mais le cœur y est !

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Carte des proportions de citoyens européens âgés de 65 ans et plus, (source base de données européenne de la Santé pour tous)	21
Figure 2: Pyramide des âges de la population française en 2000 et en 2050, (source Ined 2009)	22
Figure 3: Évolution du nombre de maladie par année et par tranche d'âge (Rapport DRESS, 1994).....	43
Figure 4: Proportion des personnes pour chaque pathologie en fonction des tranches d'âges (Données ISTAT 2005)	43
Figure 5: Le nombre moyen de boites de médicaments consommés par patient (c'est-à-dire par personne ayant eu des frais pharmaceutiques en 2001)	46
Figure 6: Évolution du nombre de boites acquises par an et par personne	46
Figure 7: Évolution du nombre de boites acquises par an et par personne	47
Figure 8: Les différentes étapes de la prescription, HAS 2008.....	55
Figure 9: Le suivi de la prescription, HAS 2008.....	55
Figure 10: Le réflexe iatrogénique, HAS 2008	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et leurs conséquences	33
Tableau 2: Modifications anatomiques au cours du vieillissement et répercussion sur les capacités fonctionnelles.....	39
Tableau 3: Résultat de l'étude PAQUID	48
Tableau 4: Les 20 indicateurs d'alerte et de maîtrise (AMI)	57
Tableau 5: Principaux principes actifs ou classes médicamenteuses susceptibles d'altérer certaines fonctions physiologiques, Ferry S 2000.....	61
Tableau 6: Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus	67
Tableau 7: Les critères STOPP and START	73
Tableau 8: Effectif et âge moyen de la population de l'étude.....	85
Tableau 9: Répartition de la population en fonction de l'âge	85
Tableau 10: Résultat de l'évaluation des ordonnances selon le programme PMSA de 2005 émis par la HAS	85
Tableau 11: Les différents critères observés dans l'étude par ordre de fréquence	86
Tableau 12: Nombre de critères de Laroche recensés par personne	87
Tableau 14: Liste des MPI seuls ou en association et leurs pourcentage.....	88
Tableau 15: Liste des critères de la liste de Laroche non détectés dans l'étude	90

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS; Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection à Longue Durée

AMI : Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie

ARA II : Angiotensine II

BHE : Barrière Hémato-encéphalique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DRESS : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EEG : Électro-encéphalogramme

EMA : European Agency for the Evaluation of Medication Products

ENEIS : Etude Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

EPS : Enquête Santé et Protection Sociale

HAS : Haute Autorité de la Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économique

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRDES : Institut de Recherche en Economie de la Santé

MPI : Médicament Potentiellement Inappropriée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAQUID : Personnes Âgées QUID

PMI : Prescription Médicamenteuse Inappropriée

PMSA : Prescription Médicamenteuse chez la Sujet Âgée

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

STOPP : Screening Tool of Older Person's

START : Prescriptions Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Tableau d'étude des ordonnances des patients inclus dans l'étude	115
Annexe 2: Tableau utilisant les critères de Laroche pour l'étude.....	116
Annexe 3: Grille d'évaluation de l'ordonnance du programme PMSA 2005 de la HAS	118
Annexe 4: La liste de Beers.....	119

INTRODUCTION

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 18% de la population française en 2014. Cette part est en progression depuis quelques décennies en raison de l'amélioration des conditions de vie et des progrès médicaux. En parallèle, la prévalence des pathologies aiguës et surtout chroniques, devient de plus en plus importante et conduit inévitablement à une polymédication, légitime mais non sans risque. La prise en charge médicamenteuse est donc complexe et nécessite beaucoup de précaution de la part des professionnels de santé, notamment les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'officines délivrant les traitements aux sujets âgés. En effet, ces derniers peuvent être victimes d'une Prescription Médicamenteuse potentiellement Inappropriée (PMI) et ainsi faire l'objet d'évènements médicamenteux indésirables qui sont parfois grave. Une PMI est une prescription comportant un risque élevé d'effets indésirables, bien qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques plus sûres. Elle est spécifique chez les sujets âgés et est causée par un rapport bénéfice-risque défavorable, des interactions médicamenteuses, des doses supra-cliniques ou infra-cliniques ou encore des durées de prescriptions non recommandées. Une PMI concerne aussi une non-prescription appelée « omission », potentiellement bénéfique pour le patient. Les sujets âgés sont plus sensibles aux PMI que le reste de la population du fait des modifications physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge. D'autres facteurs de risque se rajoutent notamment la polymédication compliquant la prise en charge médicamenteuse. Ainsi, la qualité et la sécurité de la prescription apparaissent comme une priorité de santé publique dont le rôle du pharmacien d'officine reste incontournable. En effet, la loi de santé publique du 9 août 2004, inscrit dans ses objectifs prioritaires l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez les sujets âgés en diminuant, d'une part la réduction de la iatrogénie (objectifs 26, 27, 28) et d'autre part la réduction des Prescriptions Médicamenteuses Inappropriées (objectif 100).

Pour détecter ou évaluer une prescription médicamenteuse inappropriée, différents outils existent et sont utilisés dans le milieu hospitalier, basés sur une approche explicite ou implicite. Ces outils sont nécessaires pour lutter contre la iatrogénie médicamenteuse.

Les objectifs de cette thèse sont au nombre de deux. Le premier consiste à effectuer une étude rétrospective, portant sur les traitements des patients de plus de 75 ans, dans une pharmacie sur une période de trois mois. Pour chacune des prescriptions, l'outil basé sur la liste de Laroche a été appliqué pour évaluer le risque de PMI de manière qualitative et quantitative. La récolte des ordonnances s'est donc déroulée à la pharmacie des Verchères à Rillieux-La-

Pape dans le Rhône du 01 avril 2014 au 01 juillet 2014. C'est une pharmacie de quartier dont la proportion de personnes âgées avoisine les 20%. Dans notre étude, 317 patients de la pharmacie sont concernés. Nous verrons ainsi les médicaments prescrits, le nombre moyen de médicament par personne et d'autres points à travers les prescriptions venant de plusieurs types de prescripteurs (médecins généralistes, spécialistes, dentistes). D'autre part, une réflexion autour des différents outils sera détaillée et la question de leur utilisation et leur application par les pharmaciens d'officines sera soulevée. La sensibilisation des professionnels de santé et surtout des pharmaciens d'officines est une exigence pour permettre d'alerter, de réagir et d'éviter une PMI dans un souci de santé publique.

I. LA PERSONNE AGEE

1. Définition de la personne âgée

La définition de la personne âgée n'est pas toujours clairement définie. Au niveau professionnel, une personne âgée est une personne qui a atteint l'âge de la retraite. En France, l'âge légal de départ à la retraite est de 62 ans voire 67 ans dans certains cas. Au niveau social, les personnes âgées sont généralement classées dans « le troisième âge » à partir de 60-65 ans voire dans la classe « quatrième âge » pour les plus de 75 ans.

Ainsi, l'âge limite reste difficile à définir. Dans l'Antiquité, l'âge limite a été fixé à 56 ans, 60 ans pour Saint-Augustin ou encore 40 ans selon le dictionnaire de Trévoux (XVIII^e siècle).

Au niveau médical, la définition de la personne âgée se base sur celle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'âge minimum est alors fixé à 65 ans. Certains auteurs s'accordent à dire que les personnes âgées correspondent aux personnes de plus de 75 ans et aux personnes polypathologiques de plus de 65 ans. La définition de la personne âgée est donc variable et ne se base pas forcément sur une date chronologique mais plutôt sur le déclin des capacités physiques et cérébrales, ce qui reste relatif car propre à chacun. Finalement la classe des personnes âgées, aux particularités multiples, est hétérogène.

Par ailleurs, l'âge moyen des personnes âgées placées en institution gériatrique est de 85 ans, ce qui donne une idée sur l'âge moyen auquel les fonctions physiologiques, mentales et cérébrales ne permettent plus une vie autonome et une participation à la vie en société.

Le vieillissement est défini comme l'effet de l'écoulement du temps sur l'organisme, exposant l'individu à une diminution des capacités fonctionnelles maximales et d'adaptation face aux diverses agressions, liée à la réduction des réserves fonctionnelles. Le vieillissement se manifeste différemment selon les individus. Ainsi, les sujets âgés constituent un groupe hétérogène, en ce qui concerne les conséquences du vieillissement, certains conservant leurs capacités fonctionnelles optimales (« fit elderly »), d'autres manifestant un état de fragilité causé par le déclin des capacités (« frail elderly »). Néanmoins, ils n'en restent pas moins un groupe homogène pour ce qui est de l'exposition aux médicaments.

2. Vieillissement de la population

Selon l'INSEE, en 2014, les personnes de plus de 65 ans représentent 18% de la population de la France soit 11,8 millions de personnes. Les personnes de plus de 75 ans représentent elles plus de 9% de la population soit une augmentation de plus de trois points en une vingtaine d'année.

En Europe, la part des plus de 65 ans est semblable à celle de la France (Figure 1). Par contre, au niveau mondial, la part est seulement de 8%. Ceci montre l'impact médico-économique du vieillissement de la population en Europe et particulièrement en France^[1].

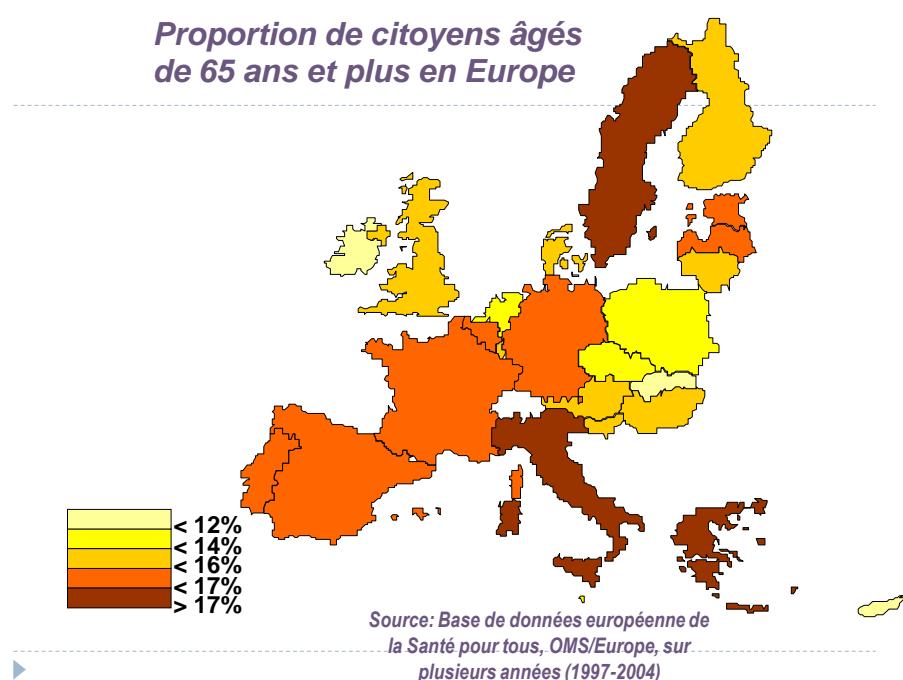


Figure 1: Carte des proportions de citoyens européens âgés de 65 ans et plus, (source base de données européenne de la Santé pour tous)

Les projections démographiques de la population française d'ici à 2050, montrent une accélération du vieillissement de sa population en considérant que la fécondité et la mortalité ne varient pas. Ainsi, la population sera composée de 1/3 de personnes de plus de 60 ans et les personnes de plus de 75 ans représenteront une part importante de la population (Figure 2).^[1]

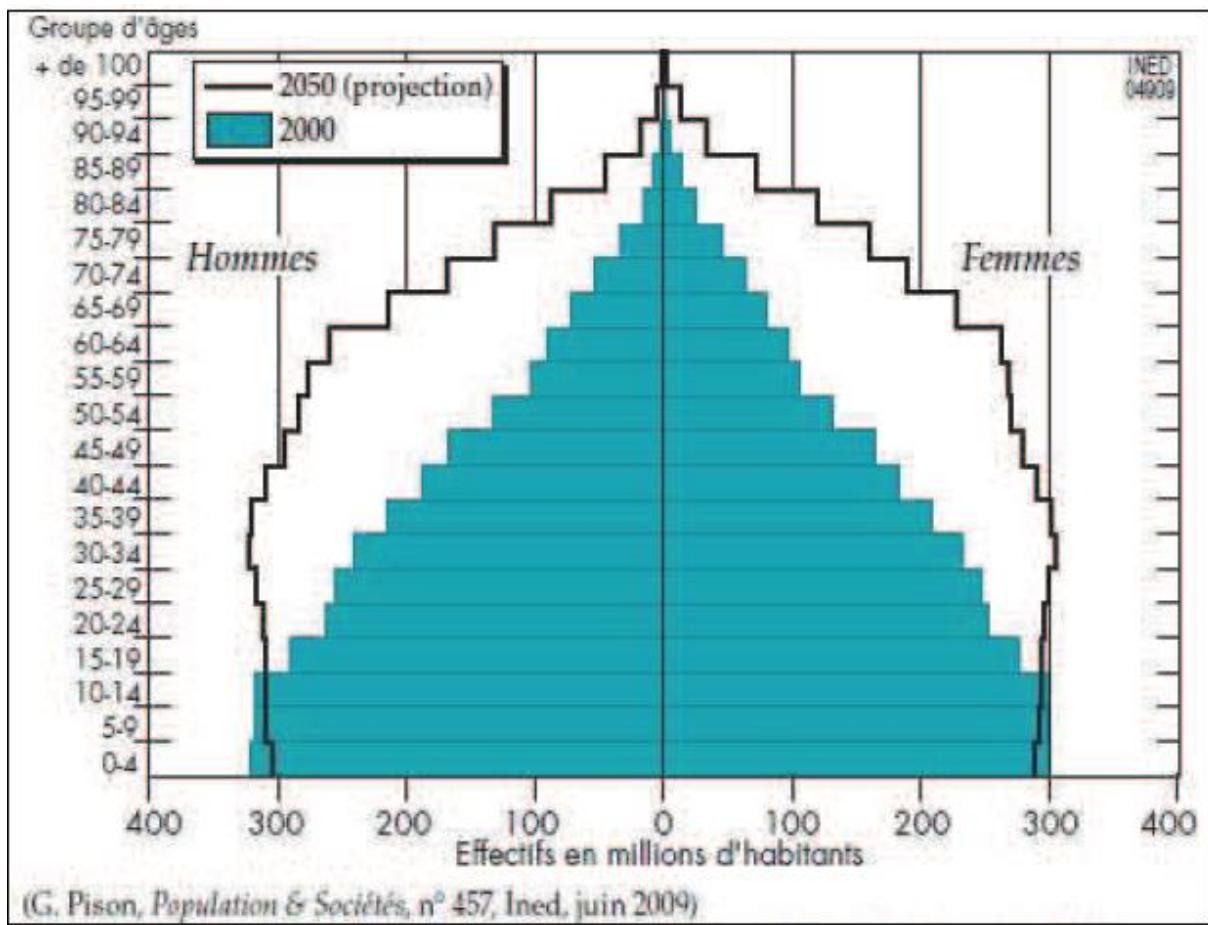


Figure 2: Pyramide des âges de la population française en 2000 et en 2050, (source Ined 2009)

3. Augmentation de l'espérance de vie

Au cours des dernières décennies, les progrès médicaux, technologiques et scientifiques, couplés à d'autres avancées socio-économiques, ont permis une augmentation de l'espérance de vie dans le monde et plus particulièrement en Europe et en France.

Selon l'INSERM, l'espérance de vie à 65 ans en 2011 était de 18 ans pour les hommes et de 21,4 ans pour les femmes, soit une augmentation depuis 2005 d'une année en moyenne pour les deux sexes.

L'espérance de vie en bonne santé perçue (années de vie où les gens se perçoivent en bonne santé) a également augmenté de façon significative depuis 2005 (1,5 an pour les hommes et de 1,6 an pour les femmes). Il faut remarquer que le gain de l'espérance de vie en bonne santé est plus important que celui de l'espérance de vie totale.

Néanmoins, les années de vie sans incapacité (années sans limitation d'activité), à 65 ans et au-delà, sont restées stables entre 2005 et 2011. Cela signifie que les années vécues avec une limitation d'activité ont augmenté entre 2005 et 2011. Il est de 8,8 ans pour les hommes et de 8,6 ans pour les femmes.

L'espérance de vie sans maladie chronique a diminué significativement entre 2005 et 2010 mais a augmenté de façon marquée entre 2010 et 2011, de sorte que les valeurs de 2011 (7,2 ans pour les hommes et de 8,0 ans pour les femmes) étaient similaires à celles de 2005. Ainsi, le nombre d'années vécues avec une maladie chronique a augmenté entre 2005 et 2011^[2].

Toutes ces estimations démographiques mettent en avant l'importance que représente l'enjeu sanitaire notamment les soins aux personnes âgées dans les décennies à venir.

4. Mode de prise en charge médicale

La prise en charge de la personne âgée nécessite une évaluation globale, médicale, psychologique et sociale. Il s'agit souvent d'aller au-delà de la pathologie d'un organe car le diagnostic repose sur la notion de décompensation fonctionnelle comportant :

- Le syndrome de fragilité se caractérisant par une diminution des aptitudes fonctionnelles, limitant la capacité d'adaptation au stress et au changement d'environnement et pouvant conduire à une aggravation de l'état de santé et/ou de la dépendance. Ainsi, un facteur comme une pathologie aiguë ou encore la prise d'un médicament peut aggraver l'état de santé du sujet âgé ou entraîner un état morbide incapacitant.
- La prévention de la perte d'autonomie et de dépendance pouvant survenir à tout moment.

Devant cette décompensation fonctionnelle la démarche habituelle, visant à regrouper tout un ensemble de symptômes sous le coup d'une maladie, n'est plus adaptée. La survenue de maladies chroniques et/ou aiguës sur un terrain plus ou moins fragilisé aggrave cette décompensation.

Les concepts de décompensation et de fragilité du sujet âgé peuvent être expliqués par un schéma de J.P Bouchon appelé 1+2+3, prenant en compte trois éléments qui se cumulent pour aboutir à la décompensation d'une fonction (Schéma 1).

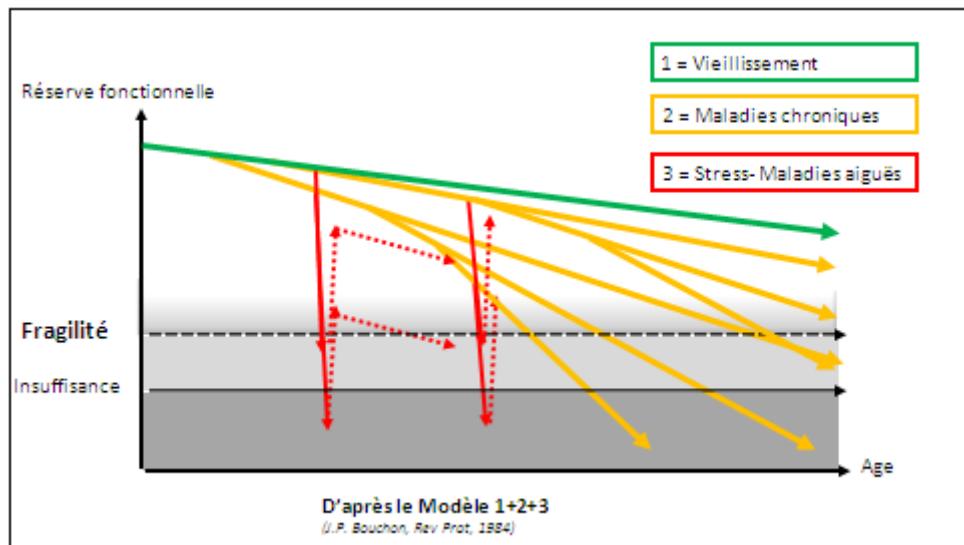


Schéma 1: Schéma de 1+2+3 de JP Bouchon

II. SPÉCIFICITÉ DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

1. Conséquence du vieillissement sur l'organisme

1.1. Au niveau physiologique

Le vieillissement se caractérise par une perte progressive d'unités fonctionnelles au cours des années et une perturbation de certains processus régulant les différentes fonctions de l'organisme. Par conséquence, la capacité d'adaptation grâce aux réserves, dans différentes situations notamment le stress cellulaire et les maladies aiguës, est altérée.

Il en est de même pour les systèmes de régulation de paramètres physiologiques qui s'avèrent moins efficaces au fil des années. Le vieillissement est variable d'un individu à un autre.

Au niveau cellulaire, les radicaux libres, espèces très réactives produites au cours du métabolisme cellulaire, provoquent un stress oxydatif altérant l'ADN et les acides gras de la membrane cellulaire. Plusieurs systèmes de protection (les superoxydes dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase et les vitamines anti-oxydantes A, E et C) se retrouvent, au cours du vieillissement, déséquilibrés avec d'une part une production de radicaux libres dans

les mitochondries et d'autre part, une protection moins efficace de l'organisme contre la présence délétère de ces espèces.

L'intervention des télomères est une caractéristique du vieillissement. En effet, les télomères se raccourcissent à chaque division cellulaire et lorsqu'ils disparaissent, la cellule entre en sénescence. Le vieillissement cellulaire est aussi associé à un déséquilibre de l'apoptose et corrélé à une altération de l'expression des gènes.

1.2. Au niveau de la composition corporelle

Au cours du vieillissement, il y a diminution de la masse musculaire et plus généralement de la masse maigre de 20 à 40% à poids constant. La diminution de l'eau corporelle totale représente 10 à 15% et celle de l'albuminémie autour de 10% ^[3]. Ceci modifie la distribution des médicaments selon leur solubilité. Un exemple qui illustre ceci est la digoxine, hydrosoluble et dont le taux sérique augmente facilement chez les personnes âgées.

1.3. Au niveau du système nerveux

Au cours du vieillissement, on observe une diminution progressive du nombre de neurones, notamment corticaux, une raréfaction de la substance blanche et une diminution des neurotransmetteurs à l'origine de pathologies chez la personne âgée dans la plupart des cas.

À niveau du système nerveux central, le vieillissement se traduit par une augmentation des temps de réaction et de la vigilance, une diminution de la sensibilité proprioceptive et une réduction progressive des performances mnésiques concernant l'acquisition des nouvelles informations.

Le sommeil devient déstructuré en association avec une désorganisation des rythmes circadiens.

Par ailleurs, la perte de sensibilité des récepteurs de la soif (les osmorécepteurs) et les modifications de la régulation de l'arginine vasopressine, diminuent chez les personnes âgées la sensation de soif ce qui les rend fragiles notamment lorsqu'ils sont sous traitement.

1.4. Au niveau du vieillissement cardio-vasculaire

Au cours du vieillissement, le cœur augmente en masse et en épaisseur pariétale. Cela concerne surtout le ventricule gauche qui est donc responsable de la diminution du remplissage ventriculaire par défaut de relaxation.

La fréquence cardiaque intrinsèque est diminuée, associée à une augmentation du temps de conduction dans le nœud sinusal.

Le vieillissement des parois est dû à des modifications dans la structure de l'élastine et une rigidification du collagène conduisant à une baisse de la compliance artérielle et provoquant par conséquence une hausse de la pression artérielle systolique.

1.5. Au niveau du système respiratoire

L'effet du vieillissement provoque au niveau respiratoire une diminution de la compliance pulmonaire et de la compliance thoracique. L'affaiblissement des muscles intervenant dans la respiration provoque une diminution de la capacité ventilatoire. Les débits expiratoires chutent à cause du rétrécissement des bronches distales et à une augmentation du volume résiduel.

Les capacités de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO_2) diminuent progressivement au fil des années. L'effet du vieillissement est accéléré si d'autres facteurs de risques interviennent dans le processus du vieillissement notamment le tabac.

1.6. Au niveau de l'appareil digestif

Le vieillissement entraîne une diminution du flux salivaire et de la sécrétion acide par les cellules pariétales provoquant une hypochlorhydrie. Une modification bucco-dentaire est observée lors du processus de vieillissement.

De plus, la diminution du péristaltisme et de la vidange gastrique provoquent une augmentation du temps de transit chez le sujet âgé. Par ailleurs, on observe aussi une diminution du débit et de la masse hépatique, ce qui entraîne des modifications dans le métabolisme des médicaments notamment ceux dont l'élimination se fait par le foie.

1.7. Au niveau de l'appareil locomoteur

Au cours du vieillissement, le muscle squelettique se modifie avec une diminution de la densité en fibres musculaires appelé sarcopénie. Par conséquence, ceci entraîne une réduction de la masse musculaire sur le plan anatomique d'une part et d'autre part une réduction de la force musculaire sur le plan fonctionnel.

Au niveau osseux, une baisse de la densité minérale osseuse et de la résistance mécanique de l'os fragilise les personnes âgées dans leurs déplacements. De plus, les articulations sont également touchées avec un cartilage aminci et plus fragile, une perte en eau et en chondrocytes, et une composition en glycosaminoglycans modifiée.

1.8. Au niveau de l'appareil rénal et urinaire

Au fil des années, le nombre de néphrons fonctionnels diminue progressivement induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des fonctions d'élimination.

Néanmoins, le vieillissement est très variable d'un individu à un autre car en dehors du processus du vieillissement physiologique, d'autres facteurs interviennent comme des facteurs toxiques, immunologiques ou encore infectieux.

La clairance de la créatinine des personnes âgées représente en moyenne la moitié de celle des sujets de 20 ans ayant le même poids. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent aussi pendant le vieillissement.

1.9. Au niveau des organes des sens

Le vieillissement au niveau oculaire se traduit par une réduction de l'accommodation (presbytie). Ce processus débutant dès l'enfance entraîne des conséquences fonctionnelles. Parallèlement, il y a une opacification progressive du cristallin (cataracte) gênant ainsi la vision chez les personnes âgées.

Le système cochléo-vestibulaire est aussi touché par le vieillissement avec une perte progressive de l'audition à l'origine d'une presbyacusie notamment pour les sons aigus.

Le goût et l'odorat sont aussi altérés pendant le vieillissement. Or, ce sont des facteurs essentiels de la régulation de l'appétit. Ils jouent un rôle prédominant dans les problèmes

anorexiques des personnes âgées. Le vieillissement physiologique provoque donc des modifications dans la détection des saveurs et le plaisir de manger, modifiant le comportement alimentaire avec des risques de dénutrition par la suite.

D'autres facteurs extrinsèques peuvent aggraver et accélérer le vieillissement au niveau sensoriel.

1.10. Au niveau des organes sexuels

Chez la femme, la vieillesse débute par la ménopause s'accompagnant de l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes, de la disparition des cycles menstruels, de l'involution de l'utérus et des glandes mammaires.

Chez l'homme, malgré une spermatogénèse conservée le plus souvent, le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate et ses conséquences directes et indirectes.

1.11. Au niveau cutané et des phanères

Le vieillissement cutané se traduit par une altération du tissu élastique, un épaississement fibreux du derme, une diminution des mélanocytes et un aplanissement de la jonction dermo-épidermique.

De plus, le desséchement cutané est une caractéristique du vieillissement de la peau. Parallèlement, les mécanismes de réparation et de maintenance sont altérés, ainsi que les mécanismes de protection aux dégâts oxydatifs causés par l'exposition aux UV et aux substances toxiques.

1.12. Au niveau du système immunitaire

Au cours du vieillissement, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T même si la réponse immunitaire humorale, elle, est globalement conservée.

Les différentes proportions des interleukines qui interviennent dans la coopération des cellules immunitaires sont modifiées avec le vieillissement avec une diminution de la production d'IL-2 et d'IL-4 et une augmentation de l'IL-6.

En revanche, l'immunisation acquise par la vaccination reste toujours efficace même si le taux d'anticorps reste inférieur à celui observé chez les plus jeunes.

2. Modification des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

2.1. Paramètres pharmacocinétiques

2.1.1. Absorption

Durant la première phase du métabolisme du médicament, l'absorption des médicaments de manière générale est faiblement modifiée du fait du vieillissement. Cependant, certaines modifications retrouvées chez la personne âgée, notamment la diminution de la sécrétion acide gastrique ou encore la diminution de la motilité gastro-intestinale, peuvent modifier la pharmacocinétique de certains médicaments.

Le pH gastrique augmente chez la personne âgée du fait de la diminution de la sécrétion acide. Par conséquent, la dissolution de la forme galénique, l'état d'ionisation et la solubilité des médicaments, notamment ceux ayant des propriétés basiques (furosémide, phénytoïne) sont des caractéristiques pouvant être modifiées chez la personne âgée.^[4]

La vidange gastrique, la motilité intestinale et le débit sanguin diminuent avec l'âge d'autant plus que certaines pathologies sous-jacentes peuvent exister chez les personnes âgées et les aggraver. La diminution de la vidange gastrique peut par exemple modifier d'un facteur 3 la biodisponibilité orale de la L-Dopa chez des sujets âgés parkinsoniens^[5]. L'augmentation de l'absorption de la L-Dopa est aussi due à une diminution de l'activité de la dopa décarboxylase périphérique de la muqueuse gastrique chez la personne âgée.

Pour les médicaments ayant un effet de premier passage important, la biodisponibilité peut augmenter. Par exemple, le Propranolol a une biodisponibilité augmentée du fait de la diminution de l'effet de premier passage hépatique, ralenti chez les personnes âgées^[6].

La vitesse d'absorption est observée sur la courbe pharmacocinétique par la valeur du t_{max} (temps observé lors du pic de concentration C_{max}). Elle peut être modifiée chez les personnes âgées avec une t_{max} qui est allongée dû notamment à un ralentissement de l'absorption. Ceci est peut être le cas pour la digoxine, le chlordiazépoxide ou le nitrazépam^[7].

Les formes galéniques prennent une grande importance chez les personnes âgées notamment au niveau de l'absorption des médicaments. En effet, les formes solides se délitent lentement et souvent de manière incomplète chez la personne âgée, ce qui rend moins efficace la phase d'absorption. Les formes liquides semblent donc être les formes les plus appropriées.

Par ailleurs, il existe d'autres voies d'administration telle que la voie intramusculaire avec une diminution de la résorption observée avec le vieillissement.

2.1.2. Distribution

a) Modification physiologique des différents compartiments tissulaires et de leurs perfusions sanguines

L'augmentation de la masse grasse due à la vieillesse entraîne une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles mais aussi une diminution du volume de distribution des molécules hydrophiles^[8]. Un exemple pour les antidépresseurs tricycliques qui auront chez le sujet âgé un volume de distribution en moyenne augmenté du fait de leur répartition dans les graisses plus importante^[9]. À l'inverse, le paracétamol très hydrophile et très utilisé chez le sujet âgé va avoir un volume de distribution diminué. Par conséquence, les temps de demi-vie d'élimination peuvent être perturbés^[10].

Selon certaines études, la cinétique de répartition des différents compartiments tissulaire est modifiée à cause de la diminution de la perfusion des organes causée par la diminution du débit cardiaque estimée à un 1% par an au-delà de 30 ans. Le temps de transport vers l'organe cible peut être diminué et donc un délai d'action prolongé. Cela va souvent nécessiter des doses d'induction plus faibles pour adapter la dose.

b) Modification de la fixation aux protéines plasmatiques

La forme libre du médicament représente la forme pharmacologiquement active. Ainsi le pourcentage de la liaison plasmatique d'un médicament aux protéines est une caractéristique essentielle pour évaluer son efficacité et sa toxicité. Le principe actif libre va se répartir dans les tissus par le phénomène de diffusion passive et va se diriger vers les récepteurs-cibles.

Généralement, les fourchettes thérapeutiques sont fixées à partir des mesures de concentration totales en médicament. Pour la plupart des médicaments, la mesure et le suivi de la

concentration libre ne sont pas utiles. Il existe néanmoins des médicaments appelés médicaments à marge thérapeutique étroite. Ces derniers sont très liés aux protéines plasmatiques (pourcentage de liaison supérieur à 90%) et donc nécessitent un suivi régulier.

Il faut noter que certains états pathologiques souvent rencontrés chez les personnes âgées (insuffisance rénale ou hépatique) entraîne une variation de la concentration plasmatique du médicament ou encore lorsqu'il est l'objet d'interaction avec d'autres médicaments (inhibiteurs des cytochromes hépatiques). L'âge constitue aussi un facteur à prendre en compte pour évaluer la concentration plasmatique des médicaments tant sur le plan qualitatif que quantitatif avec la prise en compte du caractère basique ou acide des molécules^[12].

Les médicaments se lient sur les différentes protéines plasmatiques : albumine, l' α -1-glycoprotéine, les α , β et γ globulines et les lipoprotéines. L'albumine, protéine de gros poids moléculaire (67 000 Da), est la protéine la plus importante aussi bien au niveau quantitatif que qualitatif. Elle est capable de se lier à des médicaments acides et basiques selon ses sites spécifiques distincts. La concentration de l'albumine est plus faible chez les personnes âgées en moyenne de 19% par rapport aux adultes selon certaines études. L'hypoalbuminémie provient de la diminution de la fonction rénale et de la capacité de synthèse du foie^[13]. La malnutrition, fréquente chez les personnes âgées, peut être responsable d'une hypoalbuminémie. Par conséquence, le pourcentage de fixation des médicaments à l'albumine est plus faible. De plus, les liaisons des molécules acides sont les plus touchées, avec une diminution de 12,5% selon cette étude^[14].

L' α -1-glycoprotéine se lie préférentiellement aux molécules de nature basique (chargées positivement au pH plasmatique). De nombreuses molécules tels que le propranolol, l'imipamidine, la carbamazépine sont des exemples de molécules basiques.

Les caractéristiques physicochimiques et la nature des fixations aux protéines plasmatiques et tissulaires des médicaments permettent d'évaluer le volume de distribution du médicament. En effet, les molécules hydrophiles seront préférentiellement distribuées dans les compartiments sanguins et interstitiels. La diminution de leur liaison plasmatique n'entrainera pas significativement la distribution de ces molécules. Par opposition, les molécules lipophiles traversent facilement les membranes, ce qui donne un grand volume de distribution.

La modification des compartiments tissulaires provient entre autres de la modification du rapport masse maigre/tissu adipeux qui est souvent altéré chez la personne âgée. L'amiodarone, la digoxine et les antidépresseurs tricycliques sont des exemples et sont souvent utilisés chez la personne âgée.

Néanmoins, les perturbations chez la personne âgée sont en général plus dû aux modifications des compartiments tissulaires qu'à la diminution de la fixation plasmatique^[14]. Ainsi, la modification de la composition des compartiments tissulaires chez le sujet âgé est due en grande partie au volume de distribution. Cela nécessite une surveillance plus grande pour les médicaments concernés chez le sujet âgé.

2.1.3. Métabolisation

La métabolisation est une étape importante dans le devenir des médicaments dans l'organisme et dans leur élimination. Certains médicaments sont métabolisés de manière importante, en un ou plusieurs composés actifs ou non. Cette transformation peut être réalisée dans de nombreux tissus : foie, rein, poumon, peau. Le principal site de biotransformation est le foie qui est très irrigué et joue le rôle de l'organe épurateur. Les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou encore les ruptures oxydatives des liaisons N-C et O-C sont les principales transformations enzymatiques assurées par les enzymes hépatiques. L'élément principal de ce système enzymatique est le cytochrome P450.

Certaines molécules sont métabolisées de manière importante notamment au niveau hépatique. Ainsi, les modifications relatives à l'âge sont susceptibles d'avoir une conséquence sur leur métabolisation. En effet, la diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique et du « pouvoir métabolique » du foie est observée au cours du vieillissement. Selon certaines études, le métabolisme hépatique est diminué d'environ 30% après 70 ans^[15]. Les médicaments les plus concernés sont ceux qui ont une clairance hépatique intrinsèque tels que la morphine, les bétabloquants ou encore le vérapamil.

Les voies métaboliques de phase I, en particulier les réactions d'oxydation citées précédemment, sont les plus touchées avec l'âge à cause de la diminution de l'activité des enzymes du cytochrome P450. La déméthylation, réaction de phase I, entre autres est aussi une réaction concernée par le vieillissement.

2.1.4. Élimination

La plupart des médicaments sont en partie éliminés par voie rénale, aussi bien pour les molécules-mère que leurs métabolites secondaires. Une diminution de la capacité rénale notamment due à l'âge, comme mentionné précédemment, peut modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des principes actifs. En effet, on observe une perte de la fonction tubulaire et une diminution de la capacité de réabsorption qui diminue la clairance de nombreux médicaments. La mesure de la clairance rénale permet d'avoir une estimation de la fonction rénale. Ainsi lorsque la clairance rénale est diminuée, la clairance totale des médicaments est également diminuée proportionnellement à celle de l'albumine. Parallèlement, le temps de demi-vie d'élimination s'allonge entraînant une augmentation des concentrations à l'équilibre. Une accumulation anormale peut alors conduire à une toxicité et à l'apparition d'effets indésirables graves. Il est dans ce cas nécessaire d'adapter la posologie des médicaments selon la fonction rénale chez les personnes âgées, surtout les médicaments à marge thérapeutique étroite. En ce qui concerne les métabolites secondaires actifs, en cas de diminution de la clairance rénale, leur accumulation doit également être surveillée car ils sont potentiellement toxiques.

Etapes	Modifications avec l'âge	Conséquences	Exemples de molécules concernées
Absorption orale	↑ pH gastrique	Modification de dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques	Molécules basiques, cimétidine, clorazépate, L-dopa
	↓ surface de la muqueuse digestive, vidange gastrique, motilité sanguine et débit sanguin	↓ biodisponibilité orale	Nifédipine, propranolol, calcium, fer, vitamines
		↑ vitesse d'absorption et T max	Digoxine, chlordiazépoxide, nitrazépam, gabapentine
Absorption IM, SC, transdermique	↓ perfusion régionale des tissus	↓ résorption	
Distribution	↑ masse grasse ↓ masse musculaire	↑ Vd et t $1/2$ vie des molécules liposolubles	Antidépresseurs tricycliques, amiodarone, benzodiazépines, prazosine, teicoplanine, thiopental, verapamil
	↓ eau totale	↓ Vd et t $1/2$ vie des molécules hydrosolubles	Aspirine, cimétidine, curare, digoxine, famotidine, gentamicine, lithium, morphine, paracétamol, phénacétine, quinine, sotalol, théophylline
Métabolisme hépatique	↓ albuminémie	↑ fraction libre	Amiodarone, antiépileptiques, AINS, antivitamines K, diazépam, digoxine, hormones thyroïdiennes, phénacétine, sulfamides
	↓ débit cardiaque	↑ délai d'action	Induction d'anesthésie
Élimination	↓ pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation	Propranolol, lidocaïne, métropolol
	↓ activité enzymatique	↓ réaction de phase I	Carbamazépine, phénacétine, tiagabine, acide valproïque
	↓ flux sanguin		
	↓ filtration glomérulaire	↑ t $1/2$ vie des médicaments ou métabolites actifs éliminés à plus de 60 % par voie urinaire	AINS, aténolol, digoxine, aminoside, lithium, morphine, inhibiteurs d'enzyme de conversion, Héparines de bas poids moléculaires...
	↓ fonction tubulaire		
	↓ capacité de résorption		

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Vd : volume de distribution ; T max : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ; t $1/2$ vie : demi-vie d'élimination.

Tableau 1: Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et leurs conséquences

Processus	Modifications liées à l'âge	Impact clinique
Absorption	Augmentation du pH gastrique	Mineur
	Ralentissement de la vidange gastrique	
	Réduction du péristaltisme du TD	
	Réduction du flux sanguin du TD	
	Réduction de la surface d'absorption	
Distribution	Diminution du poids corporel	Mineur
	Augmentation de la masse grasse	
	Diminution de l'eau corporelle	
	Réduction de l'albuminémie	
	Augmentation de α 1-glycoprotéine acide (maladies)	
Métabolisme	Réduction de la masse hépatique	Modéré
	Réduction du flux sanguin hépatique	
	Réduction de l'activité métabolique	
Elimination rénale	Réduction du DFG	Important
	Réduction du flux sanguin rénal	
	Réduction de la sécrétion tubulaire	

Tableau 2 : Les principales modifications pharmacocinétiques au cours du vieillissement

2.2. Paramètre pharmacodynamique

2.2.1. Généralités

La pharmacodynamie décrit les effets d'un médicament sur l'organisme. La sensibilité aux médicaments varie en fonction du médicament mais aussi en fonction de l'âge. En effet, chez un sujet âgé, par rapport à un sujet jeune de même sexe, de même poids, pour une même posologie ainsi que pour une même concentration plasmatique de médicament, la réponse sera différente. Ceci est dû à des modifications pharmacocinétiques d'une part et à des modifications pharmacodynamiques d'autre part; elles accompagnent le vieillissement et leur connaissance est essentielle en thérapeutique gériatrique. Le nombre de récepteurs et leur sensibilité peuvent varier en fonction du vieillissement. Ces paramètres pharmacodynamiques peuvent n'avoir aucune manifestation clinique, entraîner un effet indésirable ou toxique ou encore une inefficacité clinique.

Par ailleurs, l'effet des médicaments sera plus ou moins important cliniquement, selon que l'on observe une diminution ou une augmentation de la sensibilité des récepteurs. Certains organes sont particulièrement sensibles comme par exemple le cerveau exposé à des psychotropes ou bien la vessie vis-à-vis des anti-cholinergiques.

Il existe un autre paramètre pharmacodynamique modifié au cours du vieillissement : le mécanisme de contre régulation du système nerveux autonome. En effet, une altération de ce mécanisme est observée entraînant une sensibilité accrue à certaines molécules et qui peut être responsable notamment d'une hypotension orthostatique.

Les modifications, d'une part pharmacocinétiques et d'autre part pharmacodynamiques, induites par le vieillissement sont responsables en partie de l'incidence plus élevée des effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé. Pour ainsi dire, les médicaments prescrits chez le sujet âgé sont majoritairement les mêmes que chez le sujet jeune, d'autant plus que la plupart des médicaments font rarement l'objet d'essais cliniques spécifiques pour cette tranche d'âge. Plusieurs exemples à plusieurs niveaux peuvent illustrer ce phénomène présent chez les personnes âgées.

2.2.2. Au niveau du système nerveux central

Au cours du vieillissement, les modifications se manifestent d'une part par une sensibilité accrue aux perturbations venant de l'environnement (thermique, temporo-spatiale) et d'autre part par à une sensibilité accrue aux expositions de médicaments entraînant une réponse exagérée pour certaines molécules, notamment celles augmentant les risques de chutes ou d'hypotension. Les troubles de l'équilibre, les dyskinésies, les troubles de la mémoire et les autres effets indésirables des certaines molécules sont alors plus fréquentes chez les sujets âgés.

Les benzodiazépines représentent ces molécules dont la sensibilité chez les sujets âgés est accrue. De nombreuses études ont prouvé le lien entre benzodiazépine, chute et fracture de la hanche. De même, certaines études ont mis en évidence, chez la personne âgée, un lien entre les médicaments anticholinergiques ou ayant des propriétés anticholinergiques et l'augmentation des troubles cognitifs, la perte d'autonomie et l'augmentation du risque de chute.

D'autres médicaments ou autres classes ont été suspectés comme étant des produits dont la sensibilité est accrue chez les sujets âgés comme les anesthésiques, les antihypertenseurs centraux ou encore les opiacés.

De plus, la pénétration de certains médicaments est accrue dans le SNC du fait de la réduction de la BHE et de la P-gP.

2.2.3. Au niveau de la coagulation

Selon une étude (Mangoni et Al., 2003), l'inhibition de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine-dépendants chez les personnes âgées est plus importante pour des concentrations plasmatiques de warfarine identiques.

2.2.4. Au niveau du système cardio-vasculaire

Chez les personnes âgées, les récepteurs bêta adrénergiques, notamment les bêta 1, sont diminués, ce qui peut faire varier l'effet d'un bêta-bloquant par exemple et augmenter le risque de bradycardie iatrogène. De plus, on observe une réduction de la sensibilité et de la réponse du baroréflexe et une augmentation de la pression artérielle de base au fil de l'âge, ce qui entraîne une tendance à l'hypotension orthostatique.

2.2.5. Au niveau du système rénine-angiotensine

Chez les sujets âgés, on observe une réduction des concentrations de rénine dans le sang et d'aldostérone dans le sang et dans l'urine, à l'état basal ou après stimulation (variations de position ou de volémie). Selon certains auteurs, cette diminution serait causée par une réduction de l'innervation de l'appareil juxta-glomérulaire. Ce phénomène pourrait expliquer la tendance à l'hyperkaliémie retrouvée chez ces personnes ainsi qu'une moindre réponse aux β -bloquants et IEC.

2.2.6. Au niveau du système somatique

Le cerveau est un organe particulièrement sensible aux médicaments notamment les psychotropes. Cette sensibilité augmente au fil de l'âge avec l'apparition d'effets majorés et une augmentation des effets indésirables et toxiques. Les neuroleptiques entraînent donc chez les personnes âgées une sédation plus importante pour des doses équivalentes. Les effets analgésiques sous morphine sont plus élevés dans cette catégorie.

2.2.7. Au niveau antalgique

La pharmacodynamie des antalgiques est mal connue chez le sujet âgé car elle est assez difficile à interpréter par rapport aux variabilités intra- et interindividuelles. La sensibilité des sujets âgés aux morphiniques, mesurée par l'activité EEG, est généralement augmentée.

En effet, les opioïdes ont une concentration maximale plus importante et une durée de soulagement plus longue^[16]. Ainsi, une diminution des doses par rapport à l'adulte jeune est à recommander.

De nombreux facteurs pharmacodynamiques entrent probablement en jeu pour accroître l'effet des opioïdes :

- L'augmentation des métabolites, du fait de la baisse d'excrétion rénale et/ou d'une plus grande affinité pour les récepteurs,
- Diminution des neurotransmetteurs endogènes du système nerveux central entraînant une hypersensibilité des récepteurs du SNC

- L'altération avec l'âge au niveau post-récepteur des mouvements du calcium impliquée dans la réponse aux neurotransmetteurs^[17].

Dernier point, selon une étude, les personnes âgées de plus de 70 ans consomment moins de morphine en post-opératoire que des patients plus jeunes et il a été suggéré que l'âge serait une variable essentielle dans la titration des opiacés^[18, 19]. Une étude clinique récente suggère que les personnes âgées auraient moins de risque de développer une tolérance aux opiacés^[19].

Tableau 2: Modifications anatomiques au cours du vieillissement et répercussion sur les capacités fonctionnelles

Modifications anatomiques	Modifications fonctionnelles
<u>Système nerveux central :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte neuronale ▪ Augmentation perméabilité de la barrière hémato-encéphalique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté d'adaptation motrice et cognitive ▪ Passage facilité de médicaments au niveau cérébral
<u>Système cardiovasculaire :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteinte du muscle cardiaque ▪ Epaississements, durcissement et perte d'élasticité des parois vasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du débit cardiaque ▪ Diminution de la tolérance à l'effort ▪ Risque de troubles du rythme et de la conduction ▪ Augmentation des résistances artérielles périphériques ▪ Elévation des chiffres tensionnels
<u>Système locomoteur :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déséquilibre osseux ▪ Diminution absorption du calcium ▪ Diminution du nombre de fibres musculaires squelettiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la masse osseuse et de sa résistance ▪ Diminution de la masse et de la force musculaire entraînant une altération de la marche
<u>Composition corporelle :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de l'eau totale corporelle (perte intracellulaire) ▪ Diminution de la masse maigre ▪ Augmentation de la masse grasse (lipidique) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation du risque de déshydratation et de troubles électrolytiques
<u>Système digestif :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution des sécrétions ▪ Diminution de la motricité intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ralentissement de la vidange gastrique ▪ Ralentissement du transit intestinal
<u>Système rénal :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction du nombre de néphron ▪ Diminution de la sécrétion de rénine et d'aldostérone ▪ Diminution du flux sanguin rénal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la filtration glomérulaire et de la clairance à la créatinine ▪ Retard de l'adaptation de la natriurèse à l'hypo ou l'hypernatrémie ▪ Défaut de concentration des urines

2.3. Recommandations publiées

L'âge en tant que tel ne contre-indique généralement pas à un traitement médicamenteux mais des objectifs et des modalités doivent être pris en compte dans la prise en charge médicamenteuse. Les médicaments utilisés fréquemment en gériatrie tels que les antihypertenseurs, les antalgiques et les psychotropes doivent être particulièrement évalués chez le sujet âgé. Ainsi, des études pharmacocinétiques doivent être menées notamment sur l'élimination rénale et/ou hépatique, ainsi que des études d'interactions avec des médicaments fréquemment associés en pratique du fait de la polymédication. Des études pharmacodynamiques doivent quant à elles surtout être menées sur les médicaments agissant sur le système nerveux central tels que les psychotropes.

Cependant, depuis 1995, l'European Agency for the Evaluation of Medication Products (EMA) a déjà établi des recommandations précisant les modalités d'évaluation des nouveaux médicaments chez les personnes âgées. Leur respect est théoriquement indispensable à la constitution de dossiers pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les sujets âgés de plus de 65 ans sont très peu représentés au sein des essais thérapeutiques. Les freins à l'inclusion des sujets âgés au sein des essais cliniques sont multiples. Dans certains cas l'âge devient même un critère d'exclusion. Un état général jugé incompatible avec une tolérance acceptable est souvent évoqué. En 2000, seulement 3,45% des 8945 essais cliniques ont inclus des sujets âgés. Ceci souligne la difficulté d'estimation de la balance bénéfice/risque de la plupart des traitements dans cette population (Piette, Gérontologie et Société 2002).

Du fait de la faible représentation de la population âgée polypathologique et polymédicamenteuse dans les essais cliniques, plus particulièrement dans les essais de phase 3, il est difficile d'extrapoler des schémas thérapeutiques testés chez des sujets plus jeunes, à cette population aux spécificités propres. L'exclusion de ces patients âgés des essais cliniques rend difficile l'évaluation du risque médicamenteux dans cette population^[21]. Ainsi, l'utilisation d'un nouveau médicament dans ce groupe est souvent « terra incognita » (Piette, Gérontologie et Société 2002)

3. Vieillissement et maladies liés au grand âge : entre interactions et frontières

La vieillesse n'est en aucun cas une pathologie, mais représente un terrain pour le développement de maladies chroniques et aiguës. En effet, les conséquences de ces maladies sont beaucoup plus importantes chez le sujet âgé car leurs effets délétères se surajoutent aux altérations dues au vieillissement.

Pendant longtemps, certaines maladies ou syndromes dont la fréquence, dans la tranche des plus de 65 ans, était augmentée ont été confondus avec l'expression du vieillissement.

Plusieurs exemples peuvent illustrer ceci :

- La maladie d'Alzheimer avec le vieillissement cérébral comme responsable
- L'insuffisance cardiaque avec comme témoin le vieillissement cardiaque
- L'athérosclérose avec comme responsable le vieillissement artériel
- L'incontinence vésicale comme conséquence du vieillissement urinaire

Aujourd'hui ces troubles, très fréquents chez les personnes âgées, sont plutôt en rapport avec des processus pathologiques mais non obligatoire car ils peuvent ne se manifester d'aucune manière chez certains sujets âgés. Ils prouvent ainsi qu'ils ne sont pas l'expression du vieillissement. Pourtant, la fréquence élevée de ces maladies chez les sujets âgés peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

D'abord, la durée d'exposition à certains facteurs de risque de ces mêmes maladies augmente avec l'avancée en âge, ce qui constitue plus un effet cumulatif qu'un effet de vieillesse.

Ensuite, les modifications causées par le vieillissement peuvent dans certains cas faciliter la survenue de maladies. Par exemple, une fonction diastolique altérée associée à une augmentation des charges des oreillettes causées par le vieillissement peuvent entraîner une prédisposition à un trouble du rythme auriculaire.

Par ailleurs, les effets secondaires qui pourraient être qualifiés de « bénins » comme la constipation, le vertige ou encore l'incontinence sont négligés pour la simple raison qu'ils sont rapportés à tort aux conséquences du vieillissement. Pourtant, ils peuvent avoir de nombreuses conséquences liées à une pathologie sous-jacente qu'ils participent à révéler, comme une hypertrophie prostatique ou encore un glaucome par fermeture de l'angle.

Enfin, les progrès de la prise en charge de certaines pathologies de manière précoce contribuent à allonger l'espérance de vie des patients et à donc augmenter la prévalence de certaines maladies. Ainsi, l'exemple de la prise en charge actuelle de l'HTA et des avancées dans le traitement et la prévention de l'infarctus du myocarde vont entraîner l'apparition d'autres affections à des âges plus avancés.

Il est clair que la frontière entre vieillissement et maladies semble parfois perméable, en l'état actuel des connaissances, notamment en ce qui concerne l'ostéopénie, les tassements et les fractures vertébrales surtout en l'absence de traumatisme.

4. Limites de la médication chez les personnes âgées

4.1. Polypathologie et polymédication

Au fil des années, la santé des sujets âgés se détériore et le nombre de pathologies au long cours se multiplie, on parle alors de polypathologie. Il n'existe pas de définition au sens strict. Néanmoins, on parle de polypathologie lorsque le sujet est atteint par deux pathologies au minimum. La majorité des plus de 75 ans souffre de polypathologie. En moyenne, 4 à 6 maladies coexistent chez les plus de 75 ans, augmentant le risque de dépendance et d'incapacité. Plus de la moitié de cette tranche d'âge déclare au minimum 6 pathologies^[22].

Selon la Sécurité Sociale, un tiers des 60-74 ans souffre d'une Affection de Longue Durée, pour laquelle elle bénéficie d'une prise en charge à 100 %. Après 75 ans, la moitié des personnes est en ALD^[22].

Le nombre de pathologies par personne augmente au fil de l'âge à cause de différents facteurs comme l'augmentation de la durée d'exposition à certains facteurs environnementaux, le vieillissement des organes et les progrès dans la prise en charge de certaines affections chroniques (Figure 3).

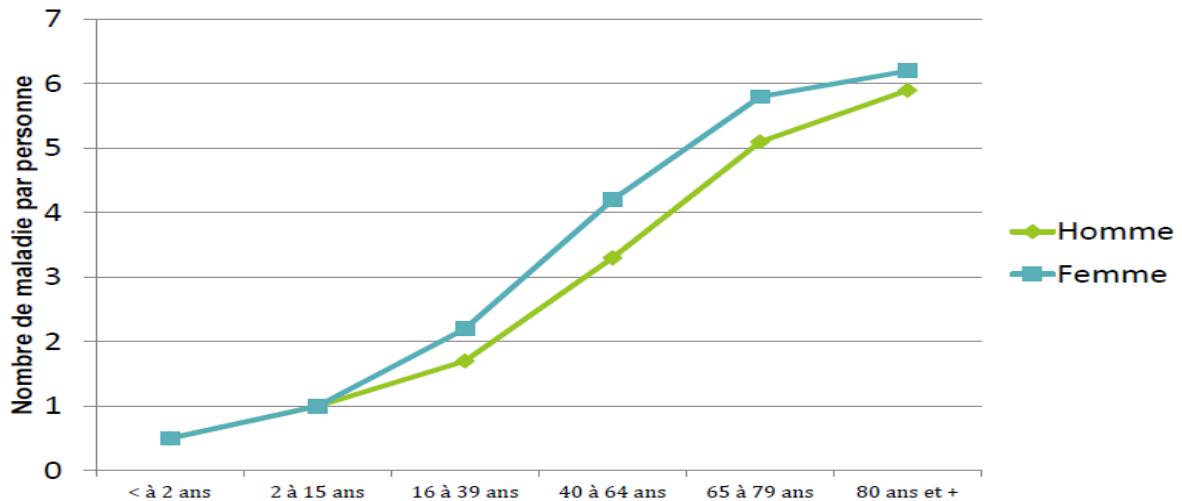


Figure 3: Évolution du nombre de maladie par année et par tranche d'âge (Rapport DRESS, 1994)

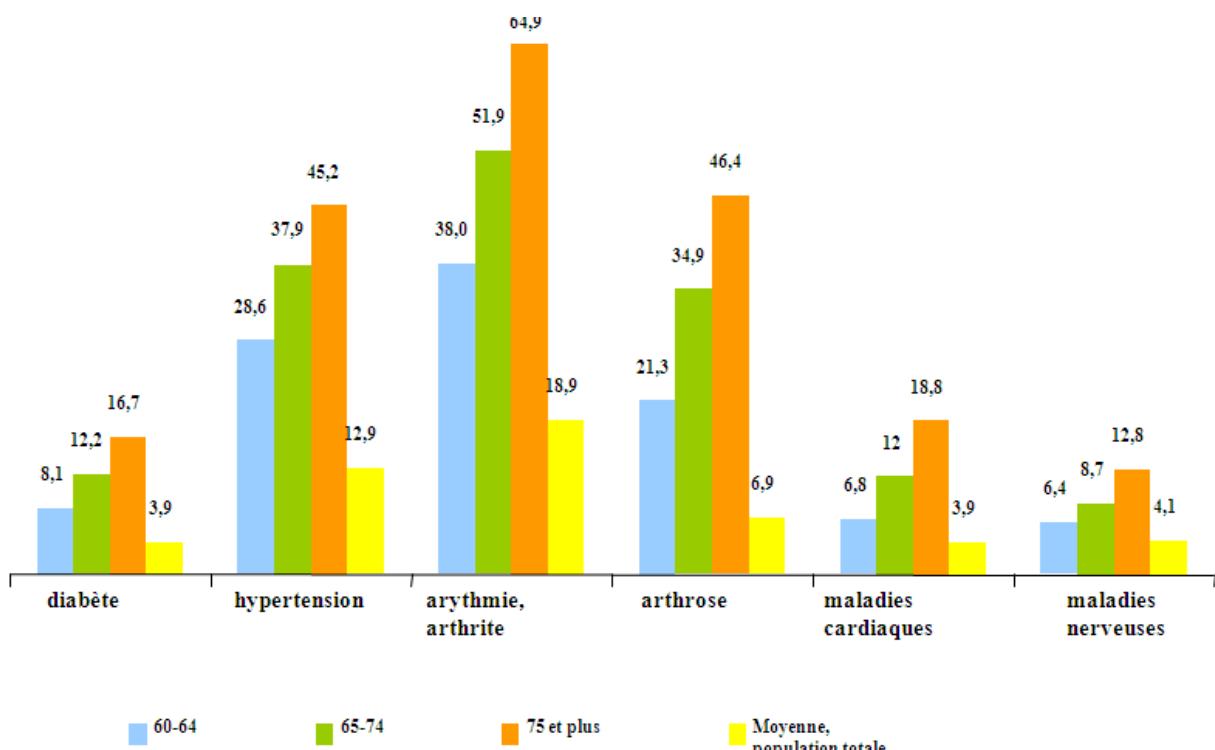


Figure 4: Proportion des personnes pour chaque pathologie en fonction des tranches d'âges
(Données ISTAT 2005)

En général, chaque pathologie est traitée de manière médicamenteuse et entraîne inévitablement une polymédication.

Le terme de polymédication regroupe différents concepts. La première définition de polymédication correspond à une prise minimum de médicaments différents pris par semaine ou par jour. Ce terme correspond aussi à l'association de différents types de médicaments, qu'ils soient prescrits ou en automédication. Dans d'autres littératures, le terme de polymédication est également utilisé pour regrouper le concept de médicaments ou

d'association de médicaments inappropriés accompagnés de leurs conséquences néfastes. Le seuil varie selon les auteurs. Certains considèrent le seuil à 3 médicaments ou plus notamment dans le score ISAR (Instrument de Screening des Aînés à Risques).^[23] D'autres auteurs retiennent le seuil à 5 comme Jorgensen^[24]. Les études épidémiologiques utilisent souvent le seuil de 3 car les risques d'effets indésirables deviennent significatifs à partir de ce seuil.

De manière générale, le phénomène de polymédication n'est pas négatif en soi puisque l'association de plusieurs médicaments est justifiée pour une prise en charge de plusieurs pathologies adjacentes. Le but est d'améliorer le pronostic et la morbidité de maladies qui étaient associées auparavant à une mortalité prématuée.

Il est donc fréquent que plusieurs prescriptions s'additionnent émanant de plusieurs médecins, auxquelles il faut également parfois ajouter l'automédication. Ces multiples prescriptions peuvent être source d'erreurs potentiellement dangereuses et augmenter le risque iatrogénique chez les sujets âgés.

Dans l'évaluation d'un sujet âgé, comme étant dit plus haut, la frontière entre le "normal" dû au vieillissement et le "pathologique" est beaucoup plus difficile à situer que chez le sujet jeune. Ainsi, ceci peut entraîner deux situations dangereuses :

- **La "surmédicalisation"** : Elle est causée par le refus d'envisager le vieillissement et ses conséquences comme la cause principale d'un ou plusieurs symptômes. Ainsi si la "norme" de référence est l'adulte plus jeune, il y a alors un risque de considérer comme anormal et pathologique ce qui est simplement dû au vieillissement (troubles bénins de mémoire). Cette tendance a conduit dans les années 50 à médicaliser la vieillesse et à la considérer comme une "maladie incurable" plus que comme une étape de l'existence.
- La "sous-médicalisation" : Elle survient, à l'inverse, lorsque le fatalisme entraîne à banaliser tout symptôme déclaré en le mettant sur le compte de la seule vieillesse alors qu'ils sont dus à une affection curable ou non. Cette attitude provoque une perte de temps préjudiciable pour le patient. La plupart des patients hospitalisés pour problème social ou "placement" ont en fait d'authentiques problèmes médicaux mal pris en charge qui rendent impossible le maintien à domicile.

4.2. Consommation médicamenteuse chez les personnes âgées

La polymédication des personnes âgées peut être estimée par la consommation médicamenteuse. En effet, dans la tranche d'âge des plus de 75 ans, la consommation de médicaments est en moyenne trois fois plus importante que dans le reste de la population générale. 67% des plus de 65 ans déclarent avoir consommé au moins une fois un médicament chaque mois, alors que chez les moins de 65 ans, ils sont seulement 35% dans ce cas. La consommation de médicaments chez les plus de 65 ans représente 40% de la consommation totale alors qu'ils représentent 18% de la population en France.

Selon la HAS, la consommation en moyenne journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus. Elle passe 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. Par ailleurs, les femmes en consomment plus que les hommes (3,8 versus 3,3).

En 2002, le taux de consommateurs dans une pharmacie (médicament prescrit et non prescrit) sur une journée est de 85,6 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus^[25].

82,2 % ont consommé au moins un médicament prescrit, et 3,4 % au moins un médicament non prescrit. On remarque aussi dans cette étude que le taux de consommateurs de médicament prescrit augmente avec l'âge (57,1 % de 50 à 59 ans, 74,9 % de 60 à 69 ans, 82,4 % de 70 à 79 ans et 87 % à partir de 80 ans).

De plus, chez les sujets de 65 ans et plus, la consommation de médicaments différents en une journée est en moyenne de 3,9. Ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus (Figure 7 et 8)

Les données sont issues de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche en Economie de la Santé (IRDES), des données de remboursements de la Sécurité sociale et de l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) d'IMS-Health.

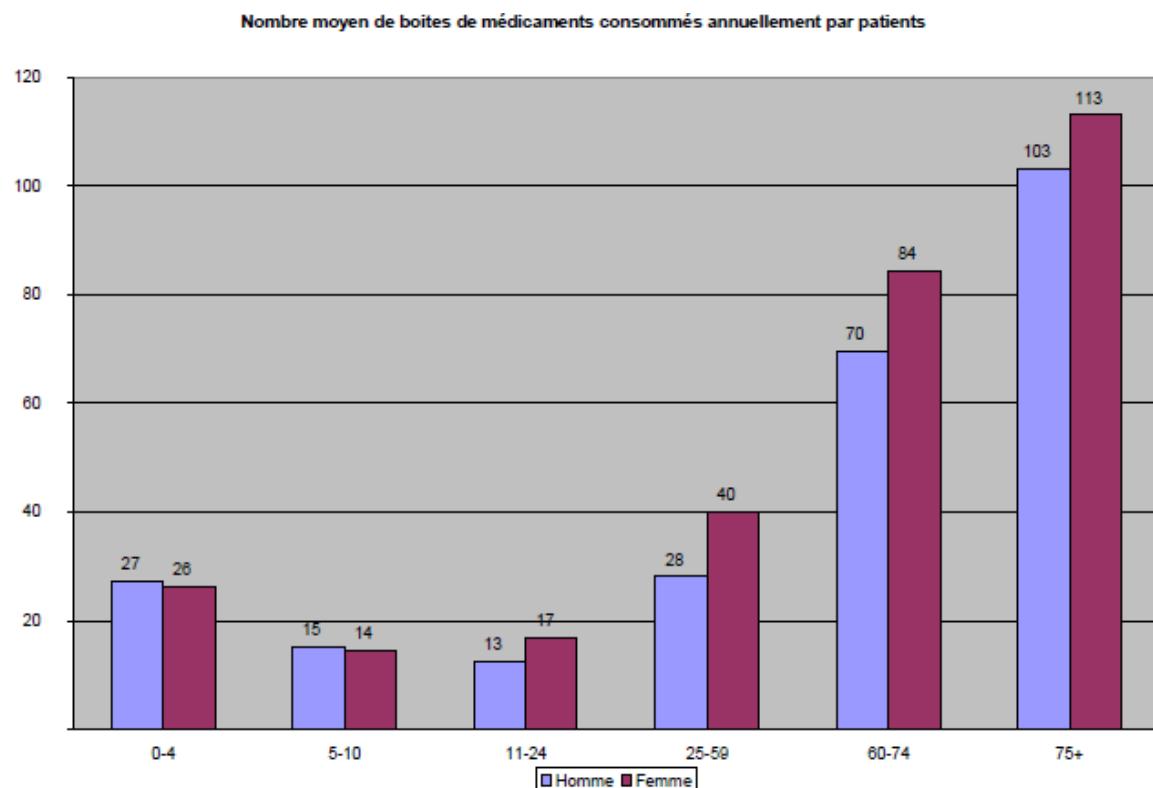


Figure 5: Le nombre moyen de boîtes de médicaments consommés par patient (c'est-à-dire par personne ayant eu des frais pharmaceutiques en 2001)

Il faut ajouter aussi que cette augmentation de la consommation médicamenteuse liée à l'âge est relativement récente, comme en témoigne les enquêtes décennales INSEE – CREDES^[26]. En effet, le taux a été multiplié de 109 % chez les plus de 80 ans. Ceci concernait essentiellement les médicaments cardiovasculaires et les anti-diabétiques.

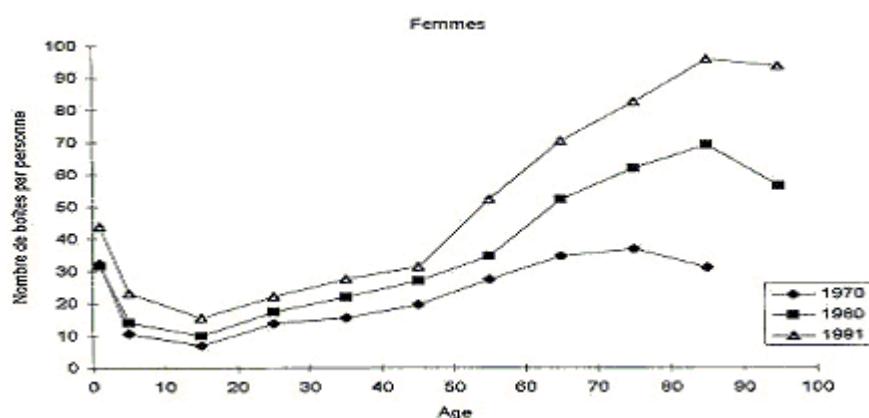


Figure 6: Évolution du nombre de boîtes acquises par an et par personne

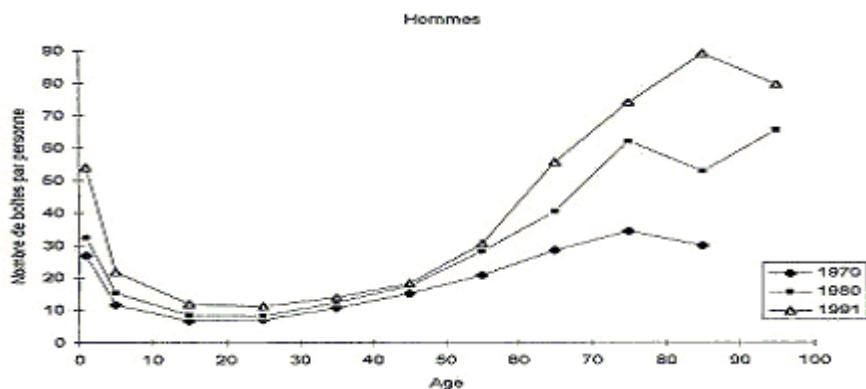


Figure 7: Évolution du nombre de boîtes acquises par an et par personne

Les médicaments à visée cardiovasculaire sont les plus consommés chez les plus de 65 ans. En effet, d'après l'enquête ESPS 2000, 51% des personnes de 65 ans et plus avaient consommé en un mois au moins un médicament cardiovasculaire^[27].

Dans cette première classe de médicaments cardiovasculaires, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme l'Enalapril et les sartans sont les plus consommés, puis viennent ensuite les hypolipémiants et les anti-athéromateux et enfin les digitaliques et les anti-arythmiques. Les vaso-dilatateurs nitrés arrivent en dernière position. La 2^{ème} classe des médicaments à visée cardiovasculaire sont représentée par les médicaments du système nerveux central. 21 % des sujets âgés en avaient acquis dans le mois d'après l'étude ESPS 2000.

En deuxième position, on retrouve les médicaments de l'appareil digestif (17 %), suivi de ceux de l'appareil locomoteur et des psychotropes pour lesquels les taux de consommateurs varient de 16 à 17 %.

En 2000, le médicament arrivé en tête en termes de volume chez les sujets âgés était le DI-ANTALVIC[®] (retiré depuis 2011), suivi du KARDEGIC[®], du DOLIPRANE[®], puis du VASTAREL[®]. Parmi les 30 médicaments les plus prescrits, il y avait 6 antalgiques, 3 vaso-dilatateurs, et 3 veinotoniques.

Sur les 30 premiers de la liste, figurent 8 médicaments pour lesquels la Commission des Transparence a rendu un avis de « service médical rendu » insuffisant publié en 2001. Par ailleurs, en termes de dépenses, le MOPRAL[®] est en tête, suivi du ZOCOR[®], du VASTAREL[®] et du TANAKAN[®].

L'enquête ESPS 2002 met en avant une nette augmentation depuis 2000 des consommations médicamenteuses impliquant l'ensemble des classes médicamenteuses, notamment à visée cardiovasculaire et les médicaments du SNC, incluant les antalgiques et les psycholeptiques.

La consommation chez les personnes âgées varie selon le lieu de vie. En effet, d'après l'étude PAQUID, la consommation est nettement supérieure en institution qu'à domicile avec un nombre moyen de médicaments de 5,2 contre 4,5 à domicile.

Etude PAQUID (n= 3 777)		
	A domicile	En institution
○ Nombre moyen de médicaments par jour	4,5	5,2
○ Au moins 1 médicament /j	89,1%	94,1%
○ De 1 à 4 médicaments /j	48,6%	38,1%
○ Entre 5 et 10 médicaments /j	38,4%	51,8%
○ > 10 médicaments/j	2,1%	4,2%

Tableau 3: Résultat de l'étude PAQUID

4.3. Le rôle des prescripteurs dans la polymédication

Plus de 30% des prescriptions concernent les personnes âgées alors qu'elles représentent autour de 18% de la population.

75% des consultations chez les plus de 65 ans, proviennent des médecins généralistes. Et 91% de ces consultations chez le généraliste donnent lieu à une prescription. Chez les spécialistes, les prescriptions de médicaments sont associées dans seulement 56% des consultations.

En moyenne, les prescriptions comportent 3,4 lignes soit plus de 3 médicaments différents et 10% d'entre elles en comporte plus de 6. Les prescriptions des médecins généralistes comportent plus de lignes (3,7) que celles des spécialistes (2,2). Ils existent aussi des différences parmi les spécialistes passant de 1,7 chez les ophtalmologues à 3,3 chez les cardiologues.

De plus, les prescriptions ont tendance à s'allonger au fil de l'âge. En effet, le nombre de lignes dans une ordonnance chez les sujets âgés de 65 à 75 ans est de 3,5 et passe à 3,8 chez les 85 ans et plus^[28].

Tous ces chiffres mettent en évidence le phénomène de polymédication.

Il est donc fréquent que les personnes âgées aient plusieurs prescriptions, provenant de plusieurs médecins, auxquelles s'ajoute parfois aussi l'automédication.

Or il existe une relation entre l'incidence des effets indésirables et le nombre de médicaments consommés.

4.4. Les effets indésirables

Les classes médicamenteuses le plus souvent incriminées dans les effets indésirables sont celles qui sont fréquemment prescrites chez les sujets âgés : médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, anticoagulants et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, sulfamides hypoglycémiants).

De plus, les effets indésirables rencontrés sont divers et variés mais souvent plus marqués que chez les plus jeunes en raison du vieillissement de l'organisme et de la réduction de ses capacités d'adaptation. Parmi eux, on peut citer :

- l'hypotension artérielle, et notamment l'hypotension posturale, avec les antihypertenseurs, les dérivés nitrés, les antidépresseurs, les neuroleptiques et les antalgiques opioïdes ; provoquant entre autres des chutes et des fractures
- les troubles hydro-électrolytiques, avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les corticoïdes et les laxatifs ;
- l'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, avec les diurétiques, les AINS, les IEC ou ARA II, les aminosides et les produits de contraste ;
- les troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, avec les digitaliques, les bêtabloquants, les anti-arythmiques, les inhibiteurs calciques et les médicaments responsables de troubles électrolytiques ;
- les troubles neuro-psychiques (trouble de la vigilance, confusion, démence, crise comitiale), avec les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les opioïdes, les antihypertenseurs centraux, les AINS, les

- corticoïdes, les quinolones, la théophylline, les anti-histaminiques H2, les anticholinergiques et l'association de psychotropes ;
- les accidents hémorragiques, avec les anticoagulants, plus ou moins en association avec des inducteurs enzymatiques, des antiagrégants plaquettaires, des AINS ;
 - les hypoglycémies, avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants, plus ou moins en association avec des médicaments altérant les mécanismes de contre-régulation ;
 - les ulcérations gastro-duodénales, fréquentes avec les AINS ;
 - les hépatites médicamenteuses, en raison d'une surconsommation médicamenteuse et de l'augmentation de la sensibilité aux effets toxiques de nombreux médicaments comme les AINS, les macrolides, l'alpha méthyldopa, les antidépresseurs tricycliques, la carbamazépine... ;
 - les autres signes digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit) qui peuvent révéler un surdosage médicamenteux (digitalique) ou après une antibiothérapie à large spectre ;
 - les allergies médicamenteuses ;
 - les symptômes atropiniques (rétention urinaire, constipation, hypertonie oculaire, trouble de l'accommodation, confusion) avec les anticholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, disopyramide,...) ;
 - les dysthyroïdies liées principalement à l'amiodarone.

Ainsi, les facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées sont nombreux.

On peut les classer schématiquement en deux groupes :

1. les facteurs de risque liés à la personne âgée : polypathologie et comorbidités.

Ici, les modifications physiologiques et pharmacologiques sont liées au vieillissement et à la fragilité.

2. les facteurs de risque liés au traitement : polymédication et médicaments inappropriés.

Ici, ils sont liés à des prescriptions inadaptées.

4.5. Observance chez les personnes âgées

L'adhésion reste un élément essentiel dans la prise en charge de la maladie. Par définition, l'adhésion correspond à une adéquation entre le comportement du patient et l'ordonnance de son prescripteur. Une mauvaise observance correspond à plusieurs situations comme par

exemple des oublis, une prise médicamenteuse incorrecte ou encore une modification de la périodicité ou l'horaire de prise des doses par le patient.

40 à 60% des personnes âgées ne se conforment pas aux prescriptions médicales. (*Vik SA et coll. Ann Pharmacoter, 2004*)

Le facteur le plus important influençant l'observance chez les personnes de plus de 65 ans, est celui des troubles cognitifs qui multiplient par 9 le risque de mauvaise observance.

La polymédication est aussi un facteur entraînant une diminution de l'observance, et chaque nouveau médicament menace la prise correcte de l'ensemble du traitement. D'autres facteurs existent comme la solitude et le fait d'avoir plusieurs prescripteurs.

Dans une cohorte de patients de plus de 70 ans admis aux urgences, 73% sont capables de prendre leurs médicaments seuls tandis que 15% nécessitent une aide et 12% en sont incapable et sont dans l'obligation de demander l'assistance d'une tierce personne pour assurer la prise médicamenteuse. ^[29] Les causes peuvent être multiples comme des déficits cognitifs ou physiques.

4.6. Le risque iatrogène

Selon la définition de l'OMS de 1972, un effet indésirable médicamenteux est « *une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique.* ». Il se manifeste à différents niveaux.

4.6.1. Au niveau pharmacocinétique

Ces événements aboutissent à un effet toxique du médicament en rapport avec :

- Exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de son site d'action. Par exemple, une hypoglycémie sous antidiabétiques oraux ou encore une hémorragie sous anticoagulant.
- Toxicité des métabolites au niveau de certains organes-cibles. Par exemple, une ototoxicité sous aminoside ou encore une rétinopathie induite par la chloroquine.

4.6.2. Au niveau pharmacodynamique

Un effet indésirable médicamenteux peut être une réaction liée à l'effet principal. Par exemple une cytopénie sous antimitotique ou encore un syndrome extra pyramidal sous anti-émétique. La réaction peut aussi être liée à l'effet latéral d'une molécule. Par exemple, une sécheresse de la bouche sous antidépresseurs tricycliques, sous antihistaminiques et neuroleptiques phénothiaziniques.

4.6.3. Au niveau pharmaceutique

Un effet indésirable médicamenteux peut se manifester si le médicament est périmé ou altéré, ce qui entraîne une inefficacité ou une toxicité comme c'est le cas pour des tétracycliques périmés. Il peut se manifester aussi lors de la modification des paramètres de libération du produit.

Les événements indésirables médicamenteux sont très fréquents chez les sujets âgés du fait de la polymédication et des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à la vieillesse^[30]. D'autres facteurs rentrent également en compte comme le manque de coordination entre les différents prescripteurs, les handicaps physiques et/ou psychosociaux, les comorbidités sous-jacentes, une fonction rénale altérée, des troubles cognitifs ou encore une mauvaise adhésion thérapeutique. Les interactions médicamenteuses sont la principale cause d'événements indésirables pouvant entraîner de nombreuses hospitalisations et une mortalité accrue chez les sujets âgés. Ces événements peuvent aussi conduire à une majoration du recours aux soins ambulatoires, allonger une hospitalisation et ainsi augmenter les dépenses de santé^[31-32].

Une part importante des hospitalisations des personnes âgées est en effet causée par la survenue d'effets indésirables médicamenteux suffisamment graves pour entraîner une hospitalisation.^[33] Selon certaines études, les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans^[34] et 10 à 20% de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation.^[35] Ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés du fait de la sous-notification et la sous-identification de nombreux événements iatrogènes.

12% des personnes âgées qui se rendent aux urgences d'un hôpital le font pour un accident ou un incident liés à la prise de médicaments. 20 % des hospitalisations des personnes de plus de 80 ans sont dues à un accident iatrogénique^[35].

L'Etude Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS), réalisée en 2004 dans un échantillon d'établissements de santé en France, a montré que 39% des événements indésirables graves étaient dus à des médicaments (MICHEL et al., 2005).

Les médicaments les plus incriminés sont les anticoagulants, les insulines, les antiagrégants et les antidiabétiques oraux. 20 % des hospitalisations des sujets âgés en France sont liés aux médicaments, essentiellement les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes^[36].

Parmi les événements indésirables, il y a ceux qui sont qualifiés comme étant « évitables ». Un évènement indésirable évitable est un évènement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement^[37]. La cause peut être une réaction de mécanisme pharmacologique ou une interaction médicamenteuse.

De plus, 30 à 60% des effets indésirables des médicaments sont prévisibles et donc évitables^[38]. Ils sont le plus souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique (mauvaise indication, non-respect des contre-indications, posologie excessive, traitement trop prolongé ou encore interaction), d'une mauvaise observance du traitement ou d'une automédication inappropriée chez des patients polymédiqués, âgés et «fragiles»^[39].

Il existe 3 stades de gravités :

- Effet indésirable grave entraînant
 - Un décès
 - Une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement
 - Une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation
 - Des séquelles ou incapacité notable et durable
- Effet indésirable sévère entraînant
 - Une nécessité de soins supplémentaires en plus de l'arrêt du médicament
- Effet indésirable modéré

De plus, le risque iatrogénique s'accroît de manière significative avec le nombre de médicaments prescrits en raison principalement d'interactions médicamenteuses mais également d'interférences avec les pathologies existantes^[40].

4.7. Prévention du risque iatrogène chez les personnes âgées

La prévention du risque iatrogène chez les personnes âgées est un des enjeux de la Santé Publique en raison des conséquences importantes en termes de morbi-mortalité et des coûts directs et indirects induits.

La lutte contre la iatrogénie fut inscrite dans la loi du 9 août 2004, appelée aussi loi de Santé Publique (Ministère de la Santé, 2004). Elle préconisait notamment de privilégier une réduction d'un tiers de la fréquence des effets indésirables dus aux médicaments chez les personnes âgées sur une période de 5 ans. Cet objectif était motivé notamment par la fréquence et la gravité plus importante des effets indésirables médicamenteux dans une population fragile et de plus en plus nombreuse.

Selon l'Assurance Maladie, 1,2 millions de journées d'hospitalisation liées à la prise de médicaments ont un coût estimé à 320 millions d'euros^[41].

La prévention du risque iatrogénique ne doit pas se limiter seulement à une diminution du nombre de lignes dans une prescription. Elle doit d'abord s'appuyer sur l'optimisation de l'ensemble des prescriptions. Il s'agit d'évaluer, pour chaque patient, la balance bénéfice/risque d'un médicament. Si celle-ci est en faveur du traitement et que ce traitement reçoit l'adhésion du patient, la prescription est donc appropriée. Cependant le risque inhérent à ce médicament ou à une association de médicaments potentiellement iatrogène doit être maîtrisé au mieux.

Pour mieux dépister un risque iatrogène, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place, en 2008, des supports d'aide à la prescription dans lesquels sont répertoriés les étapes de la prescription (figure 8) et le suivi de la prescription (figure 9) chez le sujet âgé. Le médecin se situe en première ligne avec le pharmacien d'officine dans la reconnaissance d'un évènement iatrogène. Il peut aussi s'appuyer sur le support d'aide appelé « Le Réflexe Iatrogénique », édité par l'HAS en 2008 (figure 10).

Figure 8: Les différentes étapes de la prescription, HAS 2008



Figure 9: Le suivi de la prescription, HAS 2008



Figure 10: Le réflexe iatrogénique, HAS 2008



Au travers des programmes d'alerte, de maîtrise de la iatrogénie et de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, les professionnels de santé en lien avec la HAS sont sensibilisés face à ce problème de santé publique.

En 2005, le programme PMSA, pour une optimisation de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, a été publié.

En 2007, un document de sensibilisation associé au programme PMSA a été publié sur l'optimisation de la prescription des psychotropes chez le sujet âgé ciblée sur 5 situations cliniques : l'anxiété, la dépression, les troubles du comportement, le sommeil et la prise au long cours d'hypnotiques ou benzodiazépines. Ce programme couvre tous les champs de la prescription (surprescription, sous prescription et prescription inappropriée) et propose des outils pour une optimisation du diagnostic, une priorisation des pathologies à traiter ou encore un suivi optimisé des prescriptions.

L'objectif est une gestion optimale de la iatrogénie au travers une amélioration de la prescription au bénéfice du patient, sans perte de chance ni d'exposition à d'autres risques (ex. report de prescription si arrêt de psychotropes).

Toutes ces recommandations s'appuient sur des indicateurs de pratique clinique « Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie (AMI) », qui permettent ainsi de repérer les situations potentiellement à risque (Alerte) et de mettre en œuvre les actions d'amélioration (Maîtrise). Ce couple « Alerte et Maîtrise » fournit une information de haute pertinence médicale, synthétique et référencée sur les enjeux (alerte) et sur la qualité de la prise en charge au bénéfice du patient (maîtrise). 20 indicateurs d'alerte et de maîtrise sont aujourd'hui définis, présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 4: Les 20 indicateurs d'alerte et de maîtrise (AMI)

• <u>Alerte par médicament pour prévenir la iatrogénie</u>	• <u>Alerte par pathologie pour réduire la sous prescription</u>
<u>Médicaments Psychotropes</u>	
1. Confirmation de prescription si neuroleptiques chez le malade Alzheimer	15. Ostéoporose fracturaire et calcium/ vitamine D
2. Confirmation de prescription si 3 ou plus psychotropes	16. Insuffisance coronaire et antiagrégants plaquettaires
3. Confirmation de prescription si benzodiazépine à ½ vie longue	17. Insuffisance cardiaque systolique et inhibiteurs de l'enzyme de conversion
4. Date d'initiation du traitement connue pour tout psychotrope	18. Repérage et traitement de la douleur (en cours de discussion)
5. Recherche de chutes tous les 3 mois si psychotropes	• <u>Alerte sur ordonnance pour réduire iatrogénie, sous et sur prescription</u>
<u>Médicaments cardiovasculaires</u>	
6. Confirmation de prescription si 2 ou plus diurétiques	19. Ordonnances structurées par domaines pathologiques
7. Confirmation de prescription si 4 ou plus antihypertenseurs	20. Ordonnances sans associations médicamenteuses contre indiquées
8. Suivi ionogramme si association à risque majoré (« diurétique de l'anse + diurétique thiazidique », « antialdostérone + antihypertenseurs agissant sur le système rénine angiotensine »)	
9. Suivi du poids si diurétiques	
10. Recherche hypotension orthostatique tous les 6 mois si antihypertenseurs	
11. Contrôle INR si AVK et introduction antibiotique/antifongique	
• <u>Alerte par événement clinique récent pour prévenir la iatrogénie</u>	
12. Fièvre : Adaptation doses diurétiques et apports hydro-sodés	
13. Chute : réflexe iatrogénique	
14. Fonctions supérieures perturbées : réflexe iatrogénique	

En France, les personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer sont 5 à 6 fois plus exposées aux neuroleptiques que la population du même âge, selon l'indicateur national d'alerte iatrogénique mis en place depuis 2008. En effet, les neuroleptiques sont souvent prescrits dans les troubles du comportement du sujet âgé, notamment dans la maladie d'Alzheimer, malgré une efficacité faible pour traiter ou prévenir ces troubles. Ils sont à l'origine d'effets indésirables fréquents et/ou très sévères (sédation diurne excessive, troubles de la marche, chutes, accident vasculaire cérébral, décès).

L'enjeu est d'en maîtriser aussi bien l'aspect quantitatif des prescriptions mais aussi l'aspect qualitatif pour assurer à chaque patient âgé, une prise en charge médicamenteuse la moins iatrogène possible.

Les variabilités interindividuelles en termes de santé, de pathologies et d'invalidité entraînent une hétérogénéité importante dans cette tranche d'âge et permettent difficilement de généraliser les principes de prescriptions et les recommandations associées. L'optimisation de la prise en charge médicamenteuse chez le sujet âgé est donc un défi complexe et un vrai enjeu pour la santé publique.

En gériatrie, il est néanmoins complexe de trouver un indicateur général de la qualité de la prescription applicable dans n'importe quelle condition en raison de l'hétérogénéité des conditions cliniques, économiques et environnementales propres à chaque sujet âgé. Le nombre de médicaments ne peut être considéré à lui seul comme un facteur de qualité pour une prescription car il peut être légitime dans un contexte de polypathologie. Néanmoins, la qualité d'une prescription peut être jugée en terme de sur- ou sous-prescription permettant une appréciation un peu plus pertinente et permettant d'évaluer le risque iatrogène.

5. *Prescription médicamenteuse inappropriée*

5.1. Définition et généralités

Le terme de « prescription médicamenteuse inappropriée » (PMI) est introduite pour la première fois par Beers en 1991.^[42] Ainsi, un médicament est considéré comme inapproprié lorsque les risques d'effets indésirables surpassent les bénéfices cliniques, particulièrement en présence d'évidences en faveur d'une alternative plus sûre ou plus efficace dans les mêmes conditions.^[43] La PMI correspond quant à elle à une définition plus large. En effet, elle est définie comme une prescription, en l'absence d'indication démontrée, comportant un risque élevé d'effets indésirables, avec un rapport coût-efficacité ou bénéfice-risque défavorable.^[44] Dans certains cas, cette définition est associée aux risques liés à des interactions médicamenteuses significatives, des doses trop élevées, des durées de prescription plus longues que nécessaires ou inadaptées, la présence de redondance ou encore la non-prescription de médicaments potentiellement bénéfiques.^[45]

La prévalence de la PMI varie selon la situation étudiée (en ambulatoire, hospitalier, en officine...) et selon les outils de mesure employés.

Les facteurs de risque comme l'âge, le nombre de médicaments, la classe du médicament influencent beaucoup la prévalence de la PMI. Cette situation de fragilité rend donc la personne âgée plus sensible aux effets des médicaments. En effet, certains médicaments deviennent plus dangereux que bénéfiques ; ils sont alors potentiellement inappropriés. Ainsi, la prescription de ces médicaments peut aussi être inappropriée dans la population gériatrique car elle doit prendre en compte les pertes des capacités d'adaptation physiologiques, les pathologies chroniques, les associations de médicaments entre eux mais aussi les associations de médicaments avec ces pathologies chroniques.

Des données insuffisantes concernant le malade, ses traitements ou encore un manque de connaissances des prescripteurs pour certaines prescriptions gériatriques et une prise de décision paternaliste de l'équipe médicale qui ne met pas en avant la participation active du patient, sont des facteurs contribuant à une PMI en gériatrie^[46].

Plusieurs modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé ont été ainsi décrites :

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

5.1.1. L'excès de traitement ou « overuse »

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

L'enquête ESPS 2000 a montré que, parmi les 30 médicaments les plus prescrits en France, 8 d'entre eux avaient un service médical rendu (SMR) insuffisant. Il faut rappeler que le SMR est attribué par avis de la Commission de la Transparence. Près de 20 % des médicaments remboursables en France ont un niveau de SMR insuffisant. 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 SMR insuffisant. Mais il est important de noter que les patients relevant d'une ALD se caractérisent par des dépenses de médicament à SMR insuffisant, proportionnellement moins élevées (6,81 %) que le reste de la population étudiée (11,37 %). Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veino-toniques (30 %), qui d'ailleurs aujourd'hui ne sont plus remboursés, et aux vaso-dilatateurs (25 %) selon l'étude 3 Cités.

Un exemple est la prescription en excès de traitements digitaliques, notamment chez le sujet institutionnalisé, et responsables d'un nombre élevé d'effets indésirables graves.

Les benzodiazépines sont, elles aussi, prescrites en excès, devant une insomnie, ou en raison de la méconnaissance d'un syndrome dépressif devant une anxiété au premier plan, relevant normalement d'un traitement antidépresseur. L'enquête nationale de l'assurance maladie en l'an 2000, basée sur les remboursements auprès des sujets prenant au moins un médicament

psychotrope, a montré que le taux annuel de consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques augmentait avec l'âge, alors que la prévalence des syndromes anxieux diminue. Ainsi, 35 % des femmes âgées de 80 ans et plus prennent un anxiolytique, et 22,6 % un hypnotique, et pour les hommes respectivement 20,3 % et 15,6 %.

Un dernier exemple est celui des traitements par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), prescrits parfois devant de simples symptômes digestifs hauts, ou plus souvent prolongés indûment après une pathologie ulcéreuse gastro-duodénale. Ceci s'explique par l'excellent profil de tolérance des IPP. La première prescription doit donc être argumentée et définie pour une durée précise.

Cet « excès de traitement » montre tout d'abord l'importance d'avoir une démarche diagnostique précise avant de prescrire. Mais, il est aussi nécessaire de revoir régulièrement les indications et les traitements, au moins sur une base annuelle. Il est également indispensable que les prescripteurs réfléchissent à une stratégie d'arrêt des traitements inutiles, tant vis-à-vis du malade, que vis-à-vis des autres prescripteurs, afin que cet arrêt puisse s'inscrire dans les faits et la durée.

Tableau 5: Principaux principes actifs ou classes médicamenteuses susceptibles d'altérer certaines fonctions physiologiques, Ferry S 2000

Médicaments	Action sur
<ul style="list-style-type: none"> - antidépresseurs tricycliques - antihistaminiques - antihypertenseurs - benzodiazépines - bromocriptine - diurétiques - lévodopa - morphine - phénothiazines 	Le contrôle circulatoire orthostatique
<ul style="list-style-type: none"> - neuroleptiques - hypnotiques - tranquillisants 	Le contrôle de l'équilibre
<ul style="list-style-type: none"> - analgésiques - antidépresseurs tricycliques - barbituriques - benzodiazépines - neuroleptiques (phénothiazines) 	La thermorégulation
<ul style="list-style-type: none"> - analgésiques - anticholinergiques - antidépresseurs tricycliques 	La mobilité intestinale
<ul style="list-style-type: none"> - béta 2 stimulants - sédatif et stimulants centraux - théophylline 	Les fonctions cognitives

5.1.2. Omission (« misus »)

Le misus appelé par certains « omission », a été associé à une augmentation de la mortalité, de la morbidité et une diminution de la qualité de vie.^[53]

De nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés et très âgés et ceci est souligné par de nombreux articles ou rapports anglo-saxons depuis 5 ans.

Les principales pathologies relevées sont les suivantes :

- L'hypertension artérielle systolique, au delà des 160 mmHg pour une insuffisance de prescription de bi- voire tri- thérapies,
- L'insuffisance coronaire pour un déficit de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêta-bloquants,
- L'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique pour une sous prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- L'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire pour une sous prescription des anti-vitamines K,
- La dépression du sujet âgé pour une insuffisance de traitement par antidépresseurs,
- L'ostéoporose fracturaire, pour une sous utilisation du calcium, de la vitamine D et des bi-phosphonates,
- Les douleurs cancéreuses pour une sous utilisation de la morphine.

Des études réalisées auprès des bénéficiaires du système Medicare de l'ensemble des états américains, se sont intéressées à la qualité des soins reçus par ces patients. Parmi les 22 indicateurs de qualité de soin retenus au niveau national, 9 concernent l'«underuse». Il a été démontré que la prescription de médicaments essentiels pouvait être améliorée, comme celle des β-bloquants et des antiagrégants plaquettaires en post-infarctus du myocarde.

5.2. Lien entre PMI et évènements indésirables

Beaucoup d'études ont été réalisées et largement débattues sur la relation entre la PMI et la survenue d'évènements indésirables médicamenteux et surtout de quantifier cette relation. Une étude française en hôpital a démontré que la PMI ne semble pas être la cause majeure de survenue d'évènements indésirables médicamenteux chez les sujets âgés^[47]. Néanmoins, elle montre une prévalence d'évènements indésirables médicamenteux de 20,4% dans une population avec une PMI contre 16% dans une population sans PMI ($p < 0,03$)^[47]. Elle montre aussi qu'une PMI peut être une cause de mortalité, d'hospitalisation et par conséquence un certain coût.

LINDLEY et al. (1992) ont prouvé que les médicaments dits "inappropriés", à partir de la liste de Beers étaient une cause majeure d'effets indésirables chez les personnes âgées. Dans cette étude de pharmacovigilance auprès de 429 personnes âgées de plus de 65 ans et plus, admis à l'hôpital, la prévalence d'effets indésirables était de 25 % dont la moitié était due à des médicaments inappropriés et/ou inutiles.

Une étude s'appuie sur des données recueillies auprès des 2018 patients recrutés dans le service de Médecine Gériatrique du CHU de Limoges dans laquelle les médecins du Centre de pharmacovigilance ont recherché systématiquement l'existence d'effets indésirables et ont identifié le ou les médicaments en cause. Dans cette étude, les médicaments inappropriés étaient identifiés à partir de la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française.

D'après les résultats, au total, 19% de la population avaient eu au moins un effet indésirable. La prévalence d'effets indésirables était plus élevée chez ceux qui consommaient au moins un médicament inapproprié (20,4% *versus* 16,4%, $p<0,03$).^[48]

Selon cette étude, après ajustement sur les facteurs confondants, la consommation de médicaments inappropriés n'était pas associée à une augmentation du risque d'avoir un effet indésirable (OR=1,0, IC95% : 0,8-1,3). En fait, seulement 6% des patients consommant au moins un médicament inapproprié avaient eu un effet indésirable attribuable aux médicaments inappropriés.

Les médicaments inappropriés le plus souvent en cause étaient : les antidépresseurs anticholinergiques, les vasodilatateurs cérébraux, les benzodiazépines à longue demi-vie, et l'utilisation concomitante de psychotropes de la même classe thérapeutique.

D'autres études confirment cette étude comme les études de CHANG et al. (2005) et de ONDER et al. (2005) ou encore par une étude récente dans deux services de médecine interne aux Etats-Unis (PAGE II et al., 2006). Concernant cette dernière, les objectifs étaient d'étudier la relation entre les effets indésirables survenus pendant l'hospitalisation et la consommation de médicaments inappropriés de la liste de BEERS 2003 et de rechercher si les médicaments inappropriés étaient significativement associés à la survenue d'effets indésirables, à une augmentation de la durée de séjour, à une mortalité intra-hospitalière ou à un changement du lieu de vie à la sortie de l'hôpital (ex: passage du domicile vers une maison de retraite). Ainsi pendant 18 mois (mars 2000-août 2001), 389 patients âgés de 75 ans et plus ont été suivis (68,9% de femmes, âge moyen : 79 ans).

Des médicaments inappropriés ont été prescrits chez 27,5% d'entre eux et 31,9% ont eu un effet indésirable. Seulement, 9,2% (12) des effets indésirables étaient attribuables à un médicament inapproprié (2 anti-cholinergiques, 1 amitriptyline, 1 amiodarone, 1 chlorpropamide, 1 diazépam, 1 doxépine, 1 sulfate de fer, 1 fluoxétine, 1 digoxine>0,125 mg/j, 1 méthyldopa et 1 oxybutinine).

Il n'y avait aucune relation significative entre la consommation de médicaments inappropriés et la survenue d'un effet indésirable ou autres devenirs péjoratifs. Ces résultats sont aussi à

rapprocher de ceux retrouvés chez des patients ambulatoires (RASK et al. 2005). Malgré les limites de ce type d'enquête, seulement 1,5% des effets indésirables rapportés étaient mis en lien avec la consommation de médicaments potentiellement inappropriés.

Les effets le plus souvent rapportés étaient dus à des médicaments communément utilisés (médicaments cardiovasculaires, antalgiques, statines, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, anticoagulants et antiagrégants plaquettaires).

Dans la liste des médicaments inappropriés figurent effectivement des médicaments qui sont manifestement plus à risque chez les personnes âgées. Cependant, la majorité des médicaments de ces listes ne sont pas impliqués dans un effet indésirable.

Il y a d'autres facteurs qui favorisent la survenue d'effet indésirable chez les personnes âgées. L'un d'eux est le nombre de médicaments prescrits, lui-même facteur de risque d'avoir des médicaments inappropriés.

Ainsi comme ce qui a été dit plus haut, la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse doit être orientée vers la polymédication, mais aussi vers le bon usage des médicaments chez les personnes âgées. La simple application des listes de médicaments potentiellement inappropriés pour lutter contre le risque d'effets indésirables n'est certainement pas suffisante.

5.3. Outils évaluant la PMI

Il existe différents outils permettant d'évaluer la PMI en gériatrie. Ces outils sont classés en deux types :

- Les critères explicites sont basés sur des opinions d'experts, à partir de revues littéraires, et sont plus orientés vers « la pathologie » ou le « médicament ». Ces critères dépendent peu des jugements cliniques du patient. Les plus utilisés sont la liste de Beers ou encore la Liste de Laroche.
- Les critères implicites sont basés des jugements cliniques cette fois plus orientés vers les caractéristiques du « patient » et ciblant une prescription appropriée d'un point de vue pharmacologique. Ces critères permettent de standardiser la démarche de prescription tout en l'adaptant aux caractéristiques de chaque situation clinique. Les plus utilisés sont No TEARS Tool (Lewis, BMJ 2004, Zermansky, BMJ 2001), Medication Appropriateness Index (MAI) et STOPP and START. Ces outils permettent d'importantes améliorations dans la recherche d'interactions médicamenteuses significatives, la présence de doublon et l'ajout de critères concernant le sous traitement.

5.3.1. Les outils explicites

5.3.1.1. La liste de Beers

Beers et son équipe ont publié en 1991, une première liste de médicaments inappropriés chez les sujets âgés composés en tout de 30 molécules afin d'évaluer la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie.^[49]

Depuis, plusieurs mises à jour ont été faites notamment en 1997^[50], puis en 2003^[51].

Cette liste est largement utilisée au Canada et aux États-Unis. Toutefois, son application en France et en Europe est limitée du fait des différences de pratiques médicales et de médicaments non disponibles. De plus, il s'agit ici uniquement d'une liste à éviter chez le sujet âgé sans la prise en compte de la sous utilisation, les interactions médicamenteuses ou les conditions cliniques du patient.

L'idéal pour évaluer une prescription d'un point de vue pharmacologique est la prise en compte des indications, des contre-indications, de la dose prescrite, de la durée et des co-médications existantes. Selon certains auteurs, les critères devraient plutôt se baser sur les classes médicamenteuses pour permettre une comparaison plus aisée et reproductible.^[52]

5.3.1.2. La Liste française de Laroche

En 2007, Laroche et son équipe ont développé une liste de prescriptions potentiellement inappropriées adaptée à la pratique française. Elle est destinée aux patients âgés de 75 ans et plus. Elle comporte 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriées ainsi que 5 situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence et constipation chronique). Ces critères sont repartis en trois catégories : 25 correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 a une efficacité discutable et 8 a un rapport bénéfice/risque et efficacité discutables. Cette liste présente également l'avantage de proposer des alternatives thérapeutiques.^[55]

Cette liste tient compte des pratiques médicales françaises tandis que les listes américaines de MPI sont souvent mal adaptées au niveau des disponibilités de médicaments sur le marché français et des pratiques médicales en gériatrie. Ceci permet d'apprécier la réalité de la consommation des médicaments inappropriés chez les personnes âgées en France, différente de celle des autres pays. Les autres listes proposent d'appliquer les recommandations à partir

de 65 ans tandis que la liste de Laroche s'appuie sur une définition de l'âge gérontique de 75 ans.

L'amiodarone est un exemple à citer. En effet, l'amiodarone est un anti-arythmique jugé comme inapproprié dans la liste américaine par rapport au risque d'allongement de l'intervalle QT et des torsade de pointe et ainsi que de son manque d'efficacité. Or plusieurs publications dans la littérature démontrent le contraire.^[56] Les autres anti-arythmiques proposés, eux aussi ne sont pas sans inconvénient chez les sujets âgés.

La liste de Laroche s'appuie sur la méthode de consensus Delphi à deux tours. Ainsi, quinze experts français ont participé à la création de cette liste : cinq gériatres, cinq pharmacologues, deux médecins gériatres, un pharmacien d'officine, un pharmacien hospitalier et un pharmaco-épidémiologiste.

Les recommandations citées dans la Liste de Laroche doivent constituer un référentiel de prescription en gérontologie mais néanmoins s'accompagner de plusieurs réserves : les médicaments cités comme inappropriés ne doivent pas être considérés comme contre-indiqués et les rapports bénéfice/risques ne doivent être jugés qu'après évaluation de la situation clinique de chaque patient.

Tableau 6: 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	Indométacine 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 indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil®, Défanyl®, Laroxyl®, Elavil®, Ludiomil®, Prothiadén®, 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®, Modécate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilifan 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, acéprométhazine en association, alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène® intermédiaire, à dose inférieure ou	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carboxinamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyroheptadine, buclizine	Phénergan®, Primalan®, Quitadrill®, 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

Anxiolytiques, hypnotiques

10

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceproméazine, estazolam

Antihypertenseurs

11

Antihypertenseurs à action centrale : méthyldopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine

Aldomet®, Catapressan®, Physiotens®, Hyperium®, Estulic®

12

Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine

Adalate®, Loxen® 20 mg

13

Réserpine

Tensionorme®

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

Antiarythmiques

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

Insuffisance cardiaque et effet

anticholinergique

Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digitoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml

15

Disopyramide

Isorythm®, Rythmodan®

Amiodarone, autres anti-arythmiques

Antiagrégant plaquetttaire

16

Ticlopidine

Ticlid®

Clopidogrel, aspirine

Médicaments gastro-intestinaux

17

Cimétidine

Tagamet®, Stomédine®

Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.

18

Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap. . .

Contalax®, Dulcolax®, Prépacol®, Jamylène®, Fructines®

Exacerbation de l'irritation colique

Laxatifs osmotiques

	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®, Liorésal®, 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, vinbumine, piracétam, raubasine- dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine,	Hydergine®, Capergyl®, Vasobral®, Iskédyl®, Ginkogink®, Tanakan®, Tramisal®, Sermion®, Praxilène®, Naftilux®, Gévatran®, Dialectane®, Torental®, Hatal®, Pentoflux® Ge, Trivastal®, Carlytène®, Cervoxan®, Iskédyl®, Rhéobral®, Rutovincine®, Vincarutine®, Vinca® Axonyl®, Gabacet®, Nootropyl®	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse

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

Anxiolytiques, hypnotiques

27

Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazepam > 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, Vératran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadral® > 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

29

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

Kaologeais®
Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmox®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®

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

Phloroglucinol, mébévérine

Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques

30

Antinauséaux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméhydrinate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomémazine, 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, Rhinofébra®...

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

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

Antiagrégant plaquetttaire

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®, Furadoine®, Microdoine®

Traitemennt 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

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

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

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

5.3.1.3. Liste de Mc Leod (*McLeod, CMAJ, 1997*)

C'est une liste établie par 32 spécialistes canadiens regroupant 71 prescriptions à risque selon plusieurs critères :

- Importance clinique sur une échelle de 1 (aucune) à 4 (grande)
- Traitement cardiovasculaire, psychotropes, analgésiques, AINS
- Proposition d'alternatives thérapeutiques

La liste de McLeod, créée en 1997, est une liste de prescriptions inappropriées adaptée aux patients canadiens âgés de 65 ans et plus. Elle comprend 38 critères qui regroupent 18 prescriptions généralement contre-indiquées chez les patients âgés, 16 interactions médicament-pathologie et 4 interactions médicamenteuses. Ces critères sont repartis en quatre catégories : les traitements cardiovasculaires, les traitements psychoactifs, les AINS et autres analgésiques et enfin les traitements divers.

5.3.1.4. Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET) (*Naugler, Can J Clin Pharmacol 2000*)

En 2000, Naugler et al. ont développé un outil bref de dépistage des prescriptions inappropriées chez les patients âgés sur base des critères de leur compatriote McLeod : The Improving Prescribing in the Elderly Tool (IPET). Il est constitué de 14 critères (10 interactions médicament-pathologie, 2 classes médicamenteuses inappropriées et 2 critères faisant référence à la durée de traitement) et a été développé pour des patients âgés de 70 ans et plus.

5.3.2. Les outils implicites

5.3.2.1. Les critères STOPP and START

D'autres critères existent et permettent d'importantes améliorations dans la recherche d'interactions médicamenteuses significatives, l'augmentation de la vigilance face aux traitements anticholinergiques par exemple, la présence de doublon et l'ajout de critères concernant le sous traitement.

Parmi tous ces outils, ils existent des critères en communs comme par exemple la prescription de benzodiazépines de longues demi-vie, d'antidépresseurs tricycliques, de benzodiazépine associés à des risques de chute ou bien la prise en compte d'interactions médicamenteuses courantes, comme par exemple les anti-vitamines K et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Pour considérer un médicament comme inapproprié, les auteurs prennent comme source les données de toxicité, les études pharmacologiques ou encore les études épidémiologiques et les avis d'experts. Néanmoins, il faut insister sur les très faibles inclusions de la population âgée dans les études cliniques.

Les critères STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) et START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) ont été mis en place par une équipe irlandaise en 2007^[54]. Ces critères sont basés sur des consensus d'expert impliquant médecins gériatres, des spécialistes en pharmacologie clinique et des pharmaciens spécialisés en gériatrie.

Ces critères permettent d'analyser deux aspects de la PMI :

- La mauvaise utilisation (critères STOPP) : composé de plus de 65 critères, listant et indiquant les situations dans lesquelles une classe médicamenteuse est considérée comme inappropriée. De plus, ils prennent en compte les médicaments à éviter dans certaines conditions ou en présence de comorbidités, des interactions médicamenteuses, certaines posologies, les médicaments qui augmentent le risque de chute et la prescription de doublons.
- La sous-utilisation ou l'omission (critères START) ; composé de 22 critères, concernent l'omission de traitements recommandés avec une efficacité prouvée.

Cet outil présente de nombreux avantages car il est organisé par système physiologique.

Tableau 7: Les critères STOPP and START

Tableau 1. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions)

Les prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez les sujets âgés de 65 ans ou plus.

A. Système cardiovasculaire

1. Un traitement prolongé par digoxine à une dose > 125 µg/jour en présence d'une insuffisance rénale* (augmentation du risque de toxicité).
2. Un diurétique de l'anse pour le traitement des œdèmes des membres inférieurs associés à l'insuffisance veineuse, c.-à-d. absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, de décompensation d'une cirrhose hépatique ou d'un syndrome néphrotique (absence d'efficacité démontrée, préférer une contention veineuse).
3. Un diurétique de l'anse en traitement de première intention d'une hypertension essentielle (alternatives plus efficaces et moins délétères disponibles).
4. Un diurétique thiazidique chez un patient atteint de goutte (risque de crise de goutte).
5. Un β-bloquant non cardiosélectif chez un sujet avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (risque de bronchospasme).
6. β-bloquant et vérapamil en association (risque augmenté de bloc de conduction).
7. Diltiazem ou vérapamil en présence d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV (risque de majorer l'insuffisance cardiaque).
8. Un anticalcique sur terrain de constipation chronique (risque de majorer la constipation).
9. Aspirine et anti-vitamines K (AVK) en association sans protection digestive par antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2) (excepté la cimétidine en raison du risque d'interaction avec les AVK) ou inhibiteurs de la pompe à protons (risque élevé de saignement gastro-intestinal).
10. Dipyridamole, en monothérapie, en prévention secondaire des évènements cardiovasculaires (efficacité non démontrée).
11. Aspirine en présence d'une maladie ulcèreuse gastroduodénale et en l'absence d'une protection digestive par anti-H2 ou inhibiteurs de la pompe

à protons (risque de saignement gastro-intestinal).

12. Aspirine à une dose $> 150\text{mg/jour}$ (augmentation du risque de saignement sans augmentation démontrée de l'efficacité).

13. Aspirine ou clopidogrel en l'absence d'une athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébro-vasculaire ou des artères des membres inférieurs (pas d'indication).

14. Aspirine ou clopidogrel en traitement de vertiges non clairement attribuables à une origine cérébro-vasculaire (pas d'indication).

15. Anti-vitamines K, pour une durée > 6 mois, en traitement, d'un premier épisode non compliqué, de thrombose veineuse profonde (pas de bénéfice démontré).

16. Anti-vitamines K, pour une durée > 12 mois, en traitement, d'un premier épisode, non compliqué, d'embolie pulmonaire (pas de bénéfice démontré).

17. Aspirine, clopidogrel, dipyridamole ou anti-vitamines K en présence d'une maladie hémorragique (haut risque hémorragique).

* Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault estimée $< 50\text{ml/min}$.

B. Psychotropes et système nerveux central

1. Antidépresseurs tricycliques (TCA) en présence d'un syndrome démentiel (risque de majoration la dysfonction cognitive).

2. TCA en présence d'un glaucome (favorise l'exacerbation du glaucome).

3. TCA en présence de troubles de la conduction cardiaque (risque d'aggravation des troubles conductifs).

4. TCA en présence d'une constipation chronique (risque de majorer la constipation).

5. TCA en association avec des opiacés ou des anticalciques (risque de constipation sévère).

6. TCA en présence d'une obstruction prostatique ou d'une histoire de rétention urinaire (risque de rétention urinaire).

7. Utilisation prolongée (i.e. > 1 mois) de benzodiazépines de longue demi-vie d'action : chlordiazépoxide, fluazépam, nitrazépam, chlorazépate SOIT de benzodiazépines avec métabolite(s) actifs de demi-vie prolongée : diazépam

- (risque de sédation prolongée, confusion, trouble de l'équilibre, chutes).
8. Prescription prolongée (i.e. > 1 mois) d'un neuroleptique comme traitement hypnotique (risque de confusion, hypotension, risque de syndrome extrapyramidal, chutes).
 9. Prescription prolongée (i.e. > 1 mois) d'un neuroleptique chez un sujet avec un syndrome parkinsonien (favorise l'aggravation des symptômes extrapyramidaux).
 10. Phénothiazines chez des sujets épileptiques (peut diminuer le seuil épileptogène).
 11. Anti-cholinergiques en traitement des symptômes extrapyramidaux induit par les antipsychotiques (risque de syndrome cholinergique).
 12. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie (hyponatrémie non-iatrogène < 130 mmol/l, persistante sur au moins 2 mois).
 13. Prescription prolongée (> 1 semaine) d'anti histaminiques de première génération : diphénhydramine, chlorphéniramine, cyclizine, prométhazine (effets sédatif et anti-cholinergique).

C. Système gastro-intestinal

1. Diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine en traitement de diarrhées d'étiologie inconnue (risque de retard diagnostique, d'aggraver une diarrhée paradoxale, développer un mégacôlon toxique dans le cas d'une pathologie inflammatoire, retarder la guérison d'une gastroentérite).
2. Diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine phosphate en traitement de gastro-entérique d'origines infectieuses sévères (risque d'aggravation ou de propagation de l'infectieuse).
3. Prochlorpérazine ou métoclopramide en présence d'un syndrome parkinsonien (risque d'aggravation du parkinsonisme).
4. Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en traitement d'une pathologie ulcéreuse à la dose maximale pour une durée > 8 semaines (arrêt précoce ou réduction progressive de la dose en traitement préventif ou de fond d'une maladie ulcéreuse ou d'un reflux gastro-oesophagien indiqué).
5. Antispasmodique anti cholinergique en cas de constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation).

D. Système respiratoire

1. Théophylline en monothérapie dans la BPCO (alternatives plus sûres et plus efficaces disponibles; risques d'effets indésirables majorés en raison d'un index thérapeutique étroit).
2. Corticoïdes systémiques à la place d'une forme inhalée en traitement de fond d'une BPCO modérée-sévère (exposition non obligatoire aux effets systémiques des corticostéroïdes).
3. Bromure d'ipratropium en présence d'un glaucome (peut exacerber le glaucome).

E. Appareil musculo-squelettique

1. Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en présence d'une maladie ulcéreuse ou d'un saignement gastro-intestinal, sans l'association d'un anti-H2, d'un IPP ou de misoprostol (risque de récidive d'un ulcère).
2. AINS avec une hypertension artérielle modérée-sévère (modérée : 160/100mmHg – 179/109mmHg; sévère: $\geq 180/110\text{mmHg}$) (risque d'exacerbation de l'hypertension).
3. AINS en présence d'une insuffisance cardiaque (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).
4. Prescription prolongée (> 3 mois) d'un AINS en traitement antalgique de douleurs arthrosiques modérées (préférer un antalgique simple).
5. AVK et AINS en association (risque de saignement gastro-intestinal).
6. AINS en présence d'une insuffisance rénale chronique* (risque d'aggravation de la fonction rénale).
7. Corticoïdes au long cours (> 3 mois) en monothérapie d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une arthrose (risque élevé d'effets systémiques des corticostéroïdes).
8. AINS au long cours ou colchicine pour traitement de fond d'une maladie goutteuse en l'absence de contre indication à l'allopurinol (allopurinol molécule de premier choix de la prévention de la goutte).

* clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault estimée à 20-50ml/min.

F. Appareil urogénital

1. Antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un syndrome démentiel (risque de confusion, d'agitation).
2. Antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un glaucome chronique (risque de poussée aiguë du glaucome).
3. Antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation).
4. Antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une obstruction prostatique (risque de rétention urinaire).
5. α -bloquant chez les hommes incontinents i.e. au moins un épisode d'incontinence quotidien (risqué d'augmenter la fréquence et/ou d'aggraver l'incontinence).
6. α -bloquant en présence d'une sonde urinaire au long cours, i.e. plus de 2 mois (pas d'indication).

G. Système endocrinien

1. Glibenclamide ou chlorpropamide en traitement d'un diabète de type 2 (risque d'hypoglycémie prolongée).
2. β -bloquant chez des sujets diabétiques présentant des hypoglycémies fréquentes (≥ 1 épisode/mois) (risque de masquer les signes d'hypoglycémie).
3. Supplémentation oestrogénique en présence d'un cancer du sein ou d'une maladie thrombo-embolique veineuse (augmente le risque de récidive).
4. Supplémentation oestrogénique sans progestatif chez des femmes non hystérectomisées (risque de cancer de l'endomètre).

Les prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez les sujets âgés de 65 ans ou plus.

H. Médicaments associés à un risque accru de chute (≥ 1 chute dans les 3 derniers mois)

1. Benzodiazépines (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et favoriser les troubles de l'équilibre).
2. Neuroleptiques (apraxie à la marche et syndrome parkinsonien).
3. antihistaminique de première génération (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles).
4. Vasodilatateurs connus pour provoquer des hypotensions chez des sujets avec une hypotension orthostatique, c.à.d. perte > 20 mmHg de la pression artérielle systolique dans les 3 minutes suivant le passage de la position couchée à la station debout (risque de syncope, chutes).
5. Opiacés au long cours chez des sujets faisant des chutes répétées (risque de somnolence, d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses).

I. Traitements antalgiques

1. Opiacés au long cours, c.à.d. morphine ou fentanyl en première intention dans les douleurs légères à modérées (échelle OMS non respectée).
2. Opiacés pour une durée > 2 semaines en cas de constipation chroniques sans association avec un traitement laxatif (risqué de constipation sévère).
3. Opiacés au long cours chez des patients déments en dehors d'une indication palliative ou la prise en charge de douleurs modérées à sévères (risque d'aggravation de la détérioration cognitive).

J. Prescription conjointe de deux médicaments d'une même classe thérapeutique

Toute prescription en double doit être évitée, c.à.d. 2 opiacés, AINS, ISRS, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (la dose maximale de la monothérapie doit être évaluée avant de considérer une association). Ceci exclut les prescriptions de 2 molécules d'une même classe pouvant avoir un intérêt thérapeutique, c.à.d. 2 $\beta 2$ -mimétiques inhalés (longue et courte durée d'action) dans l'asthme ou la BPCO, 2 opiacés (longue et courte durée d'action) afin d'optimiser le contrôle antalgique.

Tableau 2. START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)

Les traitements suivants devraient être considérés chez les sujets âgés de 65 ans ou plus dans les conditions suivantes et en l'absence de contre-indications.

A. Système cardio-vasculaire

1. Anti-vitamine K (AVK) dans la fibrillation auriculaire permanente.
2. Aspirine en présence d'une fibrillation auriculaire persistante et de contre indication aux AVK.
3. Aspirine ou clopidogrel en cas d'athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébrovasculaire ou des artères des membres inférieurs chez un sujet en rythme sinusal.
4. Traitement antihypertenseur en présence d'une élévation permanente de la pression artérielle systolique > 160 mmHg.
5. Statine en présence d'une coronaropathie, d'une atteinte cérébro-vasculaire et/ou d'une artériopathie périphérique documentée chez un sujet indépendant pour la réalisation des activités de base de la vie quotidienne et une espérance de vie > 5 ans.
6. Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en présence d'une insuffisance cardiaque.
7. IEC en post-infarctus du myocarde.
8. β -bloquant en présence d'un angor stable.

B. Appareil respiratoire

1. β_2 -mimétiques ou agents anti-cholinergiques inhalés dans l'asthme ou les BPCO légères à modérées.
2. Corticostéroïde inhalé dans l'asthme ou la BPCO modérée à sévère, quand le VEMS < 50 % du prédit.
3. Oxygénothérapie de longue durée en présence d'une insuffisance respiratoire chronique documentée de type 1 ($pO_2 < 60$ mmHg, $pCO_2 < 45$ mmHg) ou de type 2 ($pO_2 < 60$ mmHg, $pCO_2 > 45$ mmHg).

C. Système nerveux central

1. L-DOPA dans la maladie de Parkinson avec retentissement fonctionnel et dépendance.
2. Traitement antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV) modéré à sévère évoluant depuis au moins 3 mois.

D. Appareil gastro-intestinal

1. Inhibiteur de la pompe à protons en présence d'un reflux gastro-oesophagien sévère ou une sténose peptique nécessitant une dilatation.
2. Supplémentation en fibres en présence d'une diverticulose colique avec constipation.

E. Appareil musculo-squelettique

1. Traitements antirhumatismaux biologiques (DMARD) en présence d'une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère évoluant depuis plus de 12 semaines.
2. Bisphosphonates chez un sujet sous corticothérapie orale au long cours.
3. Bisphosphonates ou ranélate de strontium et supplémentation en vitamine D et calcium en présence d'une ostéoporose connue (signes radiologique d'ostéoporose, antécédent de fracture de fragilité ou apparition d'une hypercyphose dorsale).

F. Système endocrinien

1. Metformine en présence d'un diabète de type 2 avec ou sans syndrome métabolique (en l'absence d'insuffisance rénale*).
2. IEC ou sartans en présence d'une néphropathie diabétique, c.à.d. protéinurie manifeste ou micro-albuminurie ($> 30\text{mg}/24\text{h}$) +/- insuffisance rénale*.
3. Antiagrégant plaquettaire en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme).
4. Statine en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur.

5.3.2.2. No TEARS Tool (Lewis, BMJ 2004, Zermansky, BMJ 2001)

Chaque initiale correspond à un critère :

- Need and indication
- Open questions

- Tests and monitoring
- Evidence and guidelines
- Adverse events
- Risk reduction or prevention
- Simplification and switches

5.3.2.3. Medication Appropriateness Index (MAI)

C'est un outil nord-américain composé de 10 éléments clefs: indication, efficacité, posologie, modalités d'administration (voie et moment – en pratique), IM, interaction traitement-pathologie, redondance médicamenteuse, durée de traitement, coût. Pour chaque prescription un score de 0 à 3 est donné pour chaque item (0: approprié et 3: totalement inapproprié).

III. ÉTUDE DES ORDONNANCES D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE

1.1. Objectif

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la fréquence de prescriptions médicamenteuses inappropriées au sein de la population des sujets âgés de plus de 75 ans fréquentant la Pharmacie des Verchères. Les objectifs secondaires sont l'évaluation et les applications possibles des outils existants à la disposition du pharmacien d'officine au niveau du comptoir permettant d'évaluer ainsi que de déceler une PMI en officine.

1.2. Méthode

1.2.1. Population

Cette étude s'est déroulée à la Pharmacie des Verchères sur une période de trois mois. La récolte des ordonnances s'est déroulée du 01/04/2014 au 30/06/2014 et s'est faite de manière informatique.

Nous avons sélectionné les patient(e)s né(e)s avant le 1^{er} janvier 1939. Ainsi, tous les patients sélectionnés sont âgés au moins de 75ans au 1^{er} avril 2014, date du début de relevé des ordonnances. Nous avons choisi de récolter seulement les ordonnances contenant au moins un médicament allopathique en excluant donc les ordonnances ne contenant que les médicaments homéopathiques, ou des dispositifs médicaux ou encore des compléments alimentaires. Par contre, les renouvellements d'ordonnances sont compris au même titre que les nouvelles prescriptions. Les patients qui ne sont venus qu'une seule fois à la pharmacie ou encore dont le dossier pharmaceutique est inexistant sont exclus car ils ne sont pas considérés comme des patients réguliers permettant le suivi des traitements pris pendant la période de l'étude.

Ainsi les patients qui ne sont pas réguliers ou qui se soignent uniquement par homéopathie sont au nombre de 27. Par conséquence l'étude est portée sur 290 personnes.

Les informations médicales récoltées chez les patients sont l'âge, le sexe, le nombre d'ordonnance et le nombre de médicaments.

1.2.2. Traitement des données

Toutes les données ont été relevées sur le logiciel LGPI® grâce à la construction d'un arbre de décisions avec comme critères : personnes né(e) avant le 1^{er} janvier 1939, passage à la pharmacie entre le 1^{er} avril 2014 et le 30 juin 2014. La population représente 317 personnes dont 290 personnes incluses dans l'étude.

Ensuite, grâce au logiciel Excel, nous avons récolté les données utiles à l'analyse pharmaceutique pour établir un état des lieux :

- Le nombre d'ordonnance par patient, l'âge, le sexe, le poids
- Si l'ordonnance est structurée par domaine pathologique
- La présence de psychotrope
- Le nombre de médicament par mois
- Si l'une des ordonnances comprend plus de 5 médicaments
- Présence ou non d'une durée de prise pour chaque médicament et sa posologie

Un exemple de ce tableau figure dans l'annexe I.

Certaines de ces données font partie des critères de la grille d'évaluation de l'ordonnance du programme PMSA 2005 de la HAS. C'est un ensemble de programmes sur l'optimisation des prescriptions médicamenteuses du sujet âgé mis en place par la HAS en 2005 à la disposition des médecins. Ce sont des critères de qualité de la prescription médicamenteuse du sujet âgé, hiérarchisés selon leurs importances. Ils existent douze critères et cinq de ces critères ont été utilisés (structuration par domaine pathologique, mention du poids, mention de la créatinémie, indication de la durée de prise pour chaque médicament, indication de la posologie et de la répartition pour chaque médicament) pour faire un état des lieux des prescriptions présentes dans l'ordonnance. Les autres critères d'évaluation n'ont pas été étudiés car certains sont repris dans la liste de Laroche et d'autres ne sont pas utiles pour l'étude.

Pour chaque ordonnance, le médicament était renseigné par son nom de spécialité et/ou sa dénomination internationale commune (DCI).

Les médicaments pris en compte sont les médicaments pris par voie orale ou par voie locale contenant au moins un principe actif notamment les topiques ou les collyres.

Nous avons choisi de relever les différentes ordonnances contenant au moins un médicament allopathique pour chaque patient. Nous avons ainsi exclu les renouvellements d'ordonnances, et les ordonnances ne contenant que des médicaments homéopathiques, des dispositifs médicaux ou des compléments alimentaires.

Les médicaments administrés par une autre voie que la voie orale, sur une période en dessous de trois jours ne sont pas comptabilisés.

Ainsi les médicaments concernant le traitement de fond sont comptabilisés au même titre que ceux concernant le traitement de crise.

Pour la détection des Prescriptions Médicamenteuses potentiellement Inappropriées (PMI), la liste française de Laroche a été choisie comme référentiel car c'est un outil adapté à la pratique médicale française. Ainsi, pour chaque ordonnance, le nombre de PMI est comptabilisé et identifié avec le(s) médicament(s) concerné(s) et le(s) critère(s) correspondant(s).

Toute cette étude a été réalisée sur le logiciel Excel® grâce à un tableau dont un exemple figure dans l'annexe II.

Pour les critères nécessitant de connaître la pathologie, les antécédents médicaux des patients n'étant pas forcément connus à l'officine, nous avons considéré que la prescription pour une durée supérieure ou égale à un mois d'un traitement indiqué dans cette pathologie valait comme un antécédent. Prenons l'exemple d'un patient prenant de façon quotidienne et continue des laxatifs, il est ainsi considéré comme une personne souffrant de constipation chronique.

1.2.3. Analyse statistique

Tout d'abord, une analyse descriptive de la population incluse a été réalisée. Au sein de cette analyse, les variables qualitatives seront décrites par l'effectif et le pourcentage pour chaque modalité. Les variables quantitatives, quant à elles, seront décrites par leur moyenne.

1.3. Résultats

Les 290 patients ont été classés selon leurs sexes et leurs âges dans les deux tableaux suivants.

	Femmes	Hommes	Total
Effectif	167	123	290
Effectif en pourcentage	59	41	100
Age moyen	81,5 ans	81,1 ans	81,3 ans

Tableau 8: effectif et âge moyen de la population de l'étude

Tranche d'âge	Femme (n)	Homme (n)	Total (n)	Total
75-79 ans	67	50	117	40,3%
80-84 ans	61	47	108	37,2%
85-89 ans	30	20	50	17,2%
90-94 ans	8	4	12	4,1%
> 95 ans	1	2	3	1,0%

Tableau 9: Répartition de la population en fonction de l'âge

Les résultats concernant la grille d'évaluation des ordonnances issue du programme PMSA de 2005 sont dans le tableau ci-dessous (tableau 13).

Tableau 10: résultat de l'évaluation des ordonnances selon le programme PMSA de 2005 émis par la HAS

Numéro de la grille	Critère de la grille d'évaluation	Résultat en pourcentage
1	Structuration par domaine pathologique	82,1%
8	Mention de la créatinémie	5,63%
9	Mention du poids	9,7%
10	Indication de la durée de prise de prise pour chaque médicament	97,9%
11	Indication de la posologie et de la répartition pour chaque médicament	93,4%

Les différents critères de la liste de Laroche ont été classés selon le nombre de fois observés au cours de l'étude chez les différents patients de l'étude. Dans cette étude, il y a eu 164 cas de Prescription Médicamenteuse Potentiellement Inappropriées.

Tableau 11: Les différents critères observés dans l'étude par ordre de fréquence

Critère	Nombre de patients concernés par critère	Pourcentage par rapport au total des patients avec un MPI (164 cas)
Critère 27 (Anxiolytique/hypnotique)	28	17,1
Critère 10 (Anxiolytique/hypnotique)	26	15,9
Critère 11 (Antihypertenseurs)	13	8,0
Critère 33 (Association de 2 psychotropes)	12	7,3
Critère 25 (Anticholinergique/constipation)	11	6,7
Critère 26 (Vasodilatateurs cérébraux)	11	6,7
Critère 8 (Antispasmodique)	9	5,5
Critère 30 (Médicaments anticholinergiques)	9	5,5
Critère 7 (Anti-histaminique)	7	4,3
critère 12 (Inhibiteurs calciques)	5	3,0
Critère 3 (Association d'AINS)	5	3,0
Critère 18 (Laxatifs stimulants)	4	2,4
Critère 32 (Nitrofurantoïne)	4	2,4
Critère 21 (Anticholinergiques et HBP)	4	2,4
Critère 22 (Anticholinergiques et GAFA)	3	1,8
Critère 23 (Anticholinergiques/ Incontinence urinaire)	3	1,8
Critère 9 (Association d'anticholinergique)	2	1,2
Critère 4 (Antidépresseurs imipraminiques)	2	1,2
Critère 6 (Hypnotiques anticholinergiques)	2	1,2
Critère 24 (Anticholinergiques et démence)	2	1,2
Critère 5 (Neuroleptique phénothiazidique)	1	0,6
Critère 29 (Antispasmodiques)	1	0,6
TOTAL	164	99,8

164 cas de PMI ont été recensés sur plus de 563 ordonnances. Ainsi, 29% des ordonnances contiennent un ou plusieurs MPI. Sur 34 critères présents dans la liste de Laroche, 22 critères sont concernés.

Une même personne peut être concernée par un ou plusieurs PMI. Le tableau ci-dessous montre le nombre de PMI par personne dans notre étude. 64,1% des sujets n'ont pas de PMI dans leurs prescriptions. 24,1% ont un seul PMI et autour de 2% ont deux voire trois PMI. Une personne dans l'étude fait l'objet de 5 PMI parmi ses ordonnances.

Tableau 12: Nombre de critères de Laroche recensés par personne

Nombre de critère par personne	Nombre de patients concernés	Pourcentage par rapport au nombre total de patient avec un MPI (104)	Pourcentage par rapport au total des patients de l'étude (290)	
0	186	0	64,1	
1	70	67,3	24,1	
2	18	17,3	6,2	
3	7	6,7	2,4	
4	8	7,7	2,8	
5	1	1,0	0,3	
		100	99,9	Total

Les 164 cas de Prescriptions médicamenteuses potentiellement Inappropriés retrouvés dans les 563 ordonnances sont composés :

- 28 différents Médicaments Potentiellement Inappropriés utilisé chez le sujet âgé pour ses propriétés pharmacologique (voir Tableau 14)
- 10 associations de Médicaments Potentiellement Inappropriés (voir Tableau 14)
- Médicaments Potentiellement Inappropriés selon une situation clinique donnée (critères 21, 22, 23, 24, 25)

Nous avons alors recensés tous les Médicaments Potentiellement Inappropriés présent chez les patients responsables des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriés. Ces MPI sont classés selon leurs fréquences respectives en valeur et en pourcentage dans le tableau 12. Les associations de Médicaments Potentiellement Inappropriés sont également recensées dans ce tableau

Tableau 13: Liste des MPI seuls ou en association et leurs pourcentage

Médicament ou association de médicament cité par la liste de Laroche	Nombre de fois prescrits sur une ordonnance	Pourcentage par rapport au total des médicaments inappropriés (141 cas)
<u>Médicament seul (28 médicaments concernés)</u>		
LEXOMIL® (Bromazépam)	19	13,5
HYPERIUM® (Rilménidine)	13	9,2
IMOVANE® (Zopiclone)	12	8,5
STILNOX® (Zolpidem)	11	7,8
VESICARE® (Silofénacine)	8	5,7
TOPLEXIL® (Oxomémazine)	8	5,7
ATARAX® (Hydroxysine)	7	5,0
TANAKAN® (Ginkgo biloba)	5	3,5
LYSANXIA® (Prazépam)	5	3,5
TEMESTA® (Lorazépam)	5	3,5
FURADANTINE® (Furadantoïne)	4	2,8
XANAX® (Alprazolam)	4	2,8
NOOTROPYL® (Piracétam)	3	2,1
CHRONADALATE® (Nifédipine)	3	2,1
DULCOLAX®/CONTALAX® (Bisacodyl)	3	2,1
DONORMYL® (Doxylamine)	2	1,4
ANAFRANIL® (Clomipramine)	2	1,4
LOXEN® (Nicardipine)	2	1,4
TRIVASTAL® (Piribédil)	2	1,4
TERCIAN® (Cyamémazine)	1	0,7
DRIPTANE® (Oxybutynine)	1	0,7
MODANE® (Séné)	1	0,7
LIBRAX® (Bromure de clidinium)	1	0,7
EUPRESSYL® (Urapidil)	1	0,7
CATAPRESSAN® (Clonidine)	1	0,7
FERVEX® (Paracétamol+ vitamine C+ Phéniramine)	1	0,7
ISKEDYL® (Raubasine)	1	0,7
NOCTAMIDE® (Lormétazépam)	1	0,7

<u>Association de médicaments inappropriés</u>		
IMOVANE (Zopiclone)+ LEXOMIL (Bromazépam)	3	2,1
STILNOX (Zolpidem) + LYSANXIA (Prazépam)	3	2,1
STILNOX (Zolpidem) + LEXOMIL (Bromazépam)	1	0,7
STILNOX (Zolpidem) + XANAX (Alprazolam)	1	0,7
IMOVANE (Zopiclone) + XANAX (Alprazolam)	1	0,7
XANAX (Alprazolam) + LEXOMIL (Bromazépam) + TEMESTA (Lorazépam)	1	0,7
NOCTAMIDE (Lormétazépam) + TEMESTA (Lorazépam)	1	0,7
SERESTA (Oxazépam) + URBANYL (Clobazam)	1	0,7
ATARAX(Hydroxyzine) + VESICARE (Silofénacine)	1	0,7
ATARAX(Hydroxyzine) + ANAFRANIL (Clomipramine)	1	0,7

Suite du Tableau 14: Liste des MPI seuls ou en association et leurs pourcentage

Les critères de la liste de Laroche qui n'ont pas été concerné par l'étude sont au nombre de 12 et sont répertoriés dans le tableau suivant (tableau 13). Les médicaments cités dans ces critères n'ont été retrouvés dans aucune ordonnance à l'exception de la digoxine (critère 14). En effet, cette molécule a été prescrite sur plusieurs ordonnances mais à une dose inférieure à 0,125mg/j

Tableau 15: Liste des critères de la liste de Laroche non détectés dans l'étude

Numéro du critère	Intitulé du critère
Critère 1	Indométacine par voie orale
Critère 2	Phénylbutazone
Critère 13	Réserpine
Critère 14	Digoxine
Critère 15	Dysopiramide
Critère 16	Ticlopidine
Critère 17	Cimétidine
Critère 19	Sulfamide hypoglycémiant à longue durée d'action
Critère 20	Relaxant musculaire sans effet anticholinergique
Critère 28	Méprobamate
Critère 31	Dypyramidole
Critère 34	Association de deux anticholinestérasiques

1.4. Discussion

1.4.1. Commentaires générales

La moyenne d'âge dans cette étude est de 81,3 ans avec une moyenne de 1,9 ordonnance par patient.

Par ailleurs, 82,8% des ordonnances sont structurées par domaine pathologique. Hiérarchiser les pathologies et structurer les ordonnances sont des critères importants. Ils améliorent la lisibilité des ordonnances et permettent de détecter les redondances thérapeutiques et ainsi faciliter la compréhension et l'information du patient d'une part et d'autre part du pharmacien

d'officine qui délivre le traitement. Le prescripteur de son côté doit, dans la mesure du possible, privilégier les schémas thérapeutiques simples et clairs pour éviter toute prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée.

De plus, 97,9% des ordonnances ont une durée de prise précise pour chaque médicament et 93,4% avec une répartition précise dans la journée pour chaque médicament.

Seulement 9,7% des ordonnances présentées mentionnent le poids. Pourtant, le poids est un critère important pour estimer l'état général nutritionnel du patient surtout lorsqu'il est régulièrement mis à jour. Le poids permet aussi de connaître l'IMC exprimé en kg/m², reflétant encore davantage l'état nutritionnel du patient. La dénutrition est sous-évaluée alors qu'elle peut être à l'origine de nombreuses répercussions sur la qualité des traitements médicamenteux. D'autant plus que la dénutrition chez la personne âgée entraîne ou aggrave un état de fragilité ou de dépendance et augmente le risque de morbidités.

Néanmoins, au cours de la délivrance le pharmacien peut avoir accès au poids en questionnant le patient au comptoir et aller au-delà. En effet, le régime alimentaire du sujet âgé est aussi important à connaître car il peut entraîner des variations biologiques et donc des sous ou des surdosages médicamenteux. Ceci est valable pour les traitements par anti-vitamines k ou par insuline.

Une seule ordonnance dans cette étude mentionne une insuffisance rénale. Or, la clairance à la créatinine est une donnée importante à connaître pour chaque sujet âgé dans le but d'évaluer son fonctionnement rénal et sa capacité d'élimination. L'élimination est une des étapes qui est touchée par le vieillissement et nécessite un contrôle régulier. Dans son étude sur le choix de la formule pour l'adaptation posologique à la fonction rénale, Romain Reboul a montré que « l'ordonnance de plus d'un patient sur deux comprenait au moins un médicament nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale » (Reboul, thèse 2012).

33,4% des ordonnances comprennent des psychotropes dont 52,4% de benzodiazépines, 36,5% d'antidépresseurs et 11,1% de neuroleptique.

45,9% des patients dans cette étude ont pris sur les trois derniers mois un antalgique à base de paracétamol. 28% d'entre eux ont eu recours à un antalgique de palier 2 ou une association de paracétamol avec soit du tramadol soit de la codéine ou encore de la poudre d'opium (Lamaline®)

18% des patients ont eu sur leurs ordonnances un AINS par voie oralee et/ou par voie locale. Il faut noter que pour seulement un patient un AINS a été prescrit sans prescription d'IPP. Ce cas peut être décrit comme une omission mais n'est pas un critère présent dans la liste de Laroche mais plutôt dans les critères START and STOPP. Plus de la moitié d'entre eux dans cette étude utilise les AINS par voie locale.

28% des patients sont sous IPP sur les trois derniers mois et 12,3% sont associés à l'utilisation d'AINS ou d'AIS. Une prescription d'IPP supérieure à 8 semaines est considérée comme inappropriée selon les critères STOPP and START car associés à des effets indésirables non négligeables tels qu'une déficience en vitamine B12, fer et calcium, associée à un risque augmenté d'ostéoporose ou encore d'infection notamment aux *Clostridium difficile*.

Les patients consommant plus de 5 médicaments sont 73,8 % dans cette étude. Ainsi, les patients ont consommé en moyenne 8,2 médicaments sur les 3 derniers mois. Ce résultat est supérieur à celui présenté dans l'étude PAQUID car dans cette étude tous les médicaments consommés dans les trois derniers mois ont été comptabilisé, y compris les médicaments pris occasionnellement ou pour des pathologies aiguës s'étalant sur des petites périodes (quelques jours à une semaine).

De plus, le nombre moyen de médicaments par ordonnance dans cette étude est de 4,7 si on exclut l'automédication. Ce résultat est similaire à celui de l'étude ESPS de 2002. De même nous remarquons dans cette officine, une augmentation des lignes de prescriptions au fil de l'âge avec une moyenne de 4,6 lignes chez les moins de 85 ans et une moyenne de 4,9 chez les plus de 85 ans, moyennes retrouvées dans d'autres études réalisées jusqu'à présent.

On remarque aussi que 77,9% des PMI concernent des sujets consommant plus de 5 médicaments et que les sujets consommant moins de 5 médicaments sont concernés par des PMI qu'à hauteur de 22,1%.

Dans cette étude, 164 cas de PMI ont été recensés sur plus de 563 ordonnances. Ainsi, une ordonnance prise dans le groupe a à un peu près 30% de chance de comporter une PMI et donc 30% de chance qu'une ordonnance contienne une molécule médicamenteuse pouvant être responsable de la survenue d'évènements iatrogènes chez un patient. Ce résultat est par contre inférieur à celui retrouvé dans l'étude « des 3 Cités » (40%).

Sur 34 critères présents dans la liste de Laroche, 22 critères sont concernés sur au moins une ordonnance d'un patient de l'étude, c'est-à-dire 64% des critères de la liste de Laroche sont concernés par l'étude faite dans cette officine. Le critère le plus concerné est le critère 27

suivi du critère 10 représentant respectivement 17,1% et 15,9%. Ces deux critères concernent les anxiolytiques et hypnotiques. En effet, cette classe de médicament est régulièrement mise en cause ici dans l'étude. La classe des anxiolytiques et celle des hypnotiques représentent 33% des PMI dans cette étude soit 1/3 des PMI.

35,9% des patients ont au moins une PMI soit plus d'un tiers des patients au total. 11,7% des patients présentent même plus d'une PMI. Dans cette étude, le nombre maximal de PMI pour un même patient est au nombre de 5, présent chez un seul patient. Ce résultat est similaire à celui retrouvé dans l'étude « 3 cités » (38,8%).

Néanmoins, dans cette étude 64,1% des sujets âgés à n'ont aucunes PMI dans leurs ordonnances, d'après la liste de Laroche. Ce chiffre montre que plus de la majorité des sujets âgés ne présentent pas de risque d'effets secondaires liés à une PMI.

Dans cette étude, cinq patients ont dans leurs prescriptions, deux médicaments cités dans le même critère. Il s'agit encore du critère 27 qui est d'ailleurs le critère le plus cité dans l'étude (17,1%).

Le médicament le plus cité parmi les médicaments inappropriés dans la liste de Laroche est le Lexomil® (Bromazépam) avec 13,5%, suivi de l'Hypérium® (Rilménidine) avec 9,2% et de l'Imovane® (Zopclclone) avec 8,5%.

Parmi les dix médicaments inappropriés chez les sujets âgés les plus cités dans cette étude, la moitié font partie de la classe des anxiolytiques et des hypnotiques, plus particulièrement de la classe pharmacologique des benzodiazépines et des apparentés.

1.4.2. Commentaires de certains critères

1.4.2.1. Critère 3

Ce critère concerne l'association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans cette étude, cela concerne exclusivement l'association d'un anti-inflammatoire par voie orale et d'un anti-inflammatoire par voie locale sur une durée supérieure à un mois. Les anti-inflammatoires sont très prescrits chez les sujets âgés en raison des fréquentes douleurs chroniques notamment arthrosiques. De plus la polymédication majore les risques d'effets secondaires parfois grave (toxicité gastro-intestinale, rénale). La liste de Laroche prend en compte uniquement une association de deux AINS mais ne prend pas au compte d'une

prescription prolongé ou non d'un AINS comme c'est le cas dans les critères START and STOPP. Dans cette étude, plus de 16% des patients sont sous AINS de façon prolongée notamment par voie locale. En effet, l'administration d'un AINS par voie locale entraîne une absorption conséquente, qui dépend d'une grande variabilité inter-individuelle. À long terme, les sujets âgés sont exposés à des effets indésirables comparables aux AINS par voie orale notamment chez les insuffisants rénaux ou encore pour des applications sur des grandes surfaces.

1.4.2.2. Critère 4

Les antidépresseurs tricycliques (ADT) sont potentiellement inappropriés d'après la liste de Laroche pour des effets indésirables anticholinergiques (sècheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles visuels, confusion). De plus, les effets anti-noradrénergiques peuvent être responsables de chutes par un mécanisme d'hypotension orthostatique. Des effets cardiovasculaires ont été aussi rapportés tels que tachycardie ou arythmie. Dans la liste STOPP and START, les ADT sont aussi considérés comme inappropriés chez le sujet âgé (B 1-6).

Parmi les médicaments cités dans le critère 4, il y a eu uniquement une molécule concernée prescrite chez deux patients différents : le clomipramine (Anafranil®). En regardant de plus près dans le dossier pharmaceutique de ces deux patients, on remarque qu'ils sont sous cette molécule depuis plusieurs années en phase de traitement d'entretien. D'après la monographie, chez les sujets âgés sous Anafranil®, des contrôles doivent être faits notamment des ECG, chose que le pharmacien ne peut savoir qu'à travers l'entretien pharmaceutique avec le patient. Pour l'un des deux patients, aucun antécédent cardio-vasculaire n'est à déceler d'après l'historique médicamenteux. En ce qui concerne l'autre patient, des antécédents cardio-vasculaires sont à supposer puisque le patient est traité par du Coveram® (Périndopril/Amlodipine), Lasilix® (Furosémide) et Procoralan® (Ivabradine). Le pharmacien d'officine se doit alors de vérifier si le suivi annuel est effectué ou non.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tels que la Sertraline (Zoloft®) ou encore l'Escitalopram (Séroplex®) sont mieux évalués chez les personnes âgées avec des effets indésirables moins fréquents que les antidépresseurs tricycliques. Les ISRS peuvent néanmoins être la cause d'une hyponatrémie, majorée en cas d'association avec d'autres

médicaments hyponatrémiants de type AINS, diurétiques, ou sulfamides. Cette situation fait d'ailleurs partie des critères STOPP and START (B.12).

La liste de Laroche propose en alternative les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La liste de STOPP and START ne cite pas la classe des antidépresseurs tricycliques.

1.4.2.3. Critère 5

Les antipsychotiques peuvent être utilisés chez la personne âgée pour des troubles neuropsychiatriques tels que troubles du comportement (agressivité, agitation...), psychose, anxiété et syndrome dépressifs ou encore schizophrénie bien que leur efficacité est largement controversée.

Les neuroleptiques, dits de « première génération » ou encore « classiques » présentent des effets anticholinergiques, d'hypotension orthostatique et de troubles cognitifs avec parallèlement une augmentation du risque de chute. Ainsi, les antipsychotiques de deuxième génération dits « atypiques » sont plus appropriés chez le sujet âgé dans les troubles de comportements. En effet, ces neuroleptiques tels que Zyprexa® (Olanzapine), Risperdal® (Rispéridone) ont une meilleure tolérance mais avec des précautions et un suivi nécessaire. D'après la liste de Laroche, les neuroleptiques de première génération sont inappropriés notamment ceux de la famille des phénothiazines tels que le Tercian®, Nozinan® et doivent constituer en seconde intention en cas d'échec aux molécules non phénothiaziniques. Dans cette étude, seule une patiente était sous un antipsychotique inapproprié chez le sujet âgé : le Tercian® (Cyamémazine). Six autres patients, quant à eux sont sous des neuroleptiques autres que la famille des phénothiazines : Tiapridal® (tiapride) de première génération (2 cas), Leponex® (Clozapine), Risperdal® (Rispéridone) et Xéroquel® (Quétiapine), et enfin Zyprexa® (Olanzapine) qui sont eux des neuroleptiques de deuxième génération.

Les neuroleptiques de la famille des phénothiazines sont cités dans la liste STOPP and START comme étant inapproprié plutôt chez les sujets âgés épileptiques.

L'alternative repose selon Laroche sur des benzodiazépines à demi-vie brève en première intention.

1.4.2.4. Critère 6

Ce critère correspond aux hypnotiques à propriétés anticholinergiques comme le Donormyl® (Doxylamine), Théralène® (Alimémazine) souvent utilisés dans le traitement symptomatique des insomnies occasionnelles ou transitoires. Dans cette étude, la molécule la plus citée est le Donormyl® (Doxylamine) chez deux patients. Selon Laroche, ces molécules ne devraient pas être utilisées chez le sujet âgé en raison de leurs propriétés anticholinergiques d'une part et de leurs effets négatifs sur les fonctions cognitives.

Le nombre de cas ici est sous évalué notamment en ce qui concerne le Donormyl® car c'est un médicament que l'on peut se procurer en automédication et donc sans ordonnance. Souvent la délivrance de médicaments sans ordonnance se fait sans le dossier pharmaceutique car la demande de la carte vitale reste encore un réflexe à développer.

1.4.2.5. Critère 7

Le seul médicament concerné dans le critère 7 est l'Atarax® (hydroxyzine). C'est un anti-histaminique H1 utilisé pour plusieurs indications comme l'urticaire ou bien contre des manifestations mineures de l'anxiété. Il est encore très utilisé chez la personne âgée pour les troubles anxieux, moins anxiolytique que les benzodiazépines par exemple, mais n'entrant pas d'accoutumance. En revanche, il est sédatif et présente des effets anticholinergiques. Récemment en février 2013, l'Atarax® en 100mg a été retiré du marché faisant place à l'Atarax® 25mg.

Néanmoins, dans cette étude, des patients sont sous cette molécule malgré un terrain fragile tel que l'hypertrophie bénigne de la prostate (1 patient), une constipation chronique associée (1 patient) ou encore en association avec un autre anticholinergique (2 patients), ce qui augmente le risque de rétention urinaire aigu, d'hypotension orthostatique ou encore d'une occlusion intestinale.

La liste de STOPP and START fait allusion aussi aux antihistaminiques de première génération notamment en prescription prolongée en général (B.13) c'est-à-dire supérieur à une semaine.

1.4.2.6. Critère 8

Les médicaments cités dans ce critère sont utilisés dans des indications tels que l'instabilité vésicale avec ou sans incontinence ou encore dans l'incontinence d'effort. Ce sont des antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques. Parmi eux, le Ditropan®

(Oxybutinine), le Vésicare® (Solifénacine). Ces médicaments sont inappropriés chez le sujet âgé pour ses propriétés anticholinergiques. D'autant plus que souvent les problèmes de l'appareil vésical sont aggravés lorsque le sujet âgé est sous neuroleptique ou alpha-bloquant (utilisés dans l'hypertension artérielle). Cette situation est citée dans la liste STOPP and START.

Dans cette étude, les médicaments cités dans le critère 8 de Laroche sont le Driptane® (1 cas) et essentiellement le Vésicare® (8 cas).

Le Céris est considéré selon Laroche comme étant une alternative. Cependant, ce médicament doit tout de même être utilisé avec précaution car peut être responsable d'un allongement de l'intervalle QT et induire des graves troubles ventriculaires (torsades de pointes, hypokaliémie).

1.4.2.7. Critère 10 et 27

Les benzodiazépines sont très largement prescrites chez le sujet âgé et utilisées à visée anxiolytique et/ou hypnotique. Du fait du vieillissement, le sujet âgé est plus exposé et sensible à l'exposition aux benzodiazépines notamment sur des durées de prescription au-delà des recommandations. Les effets indésirables tels états confusionnels, troubles de l'humeur, insomnie réactionnelle, diminution du sommeil paradoxal, et risques de chutes plus élevés ne sont pas négligeables. La consommation des benzodiazépines peut entraîner des déficits des fonctions motrices et cognitives tels qu'amnésie antérograde et réactions paradoxales (agitation, comportement agressif). De plus, une accoutumance s'installe après quelques semaines de traitement et incite à augmenter progressivement les doses pour une meilleure efficacité mais aussi avec des effets indésirables qui augmentent parallèlement.

Selon Laroche, les benzodiazépines à demi-vie longue (>20heures) sont inappropriées chez les sujets âgés du fait du risque d'accumulation majorant ainsi les effets indésirables. Dans cette étude, comme nous l'avons déjà souligné auparavant, les critères 10 et 27 sont les principaux critères les plus cités parmi les PMI (15,9% et 17,1% respectivement). Les benzodiazépines et les apparentés appartenant aux critères 10 et 27 représentent 40,3% des médicaments inappropriés retenus dans notre étude. Le médicament inapproprié le plus cité est d'ailleurs une benzodiazépine avec 13,5%, il s'agit du Lexomil® (Bromazépam).

Les benzodiazépines à demi-vie courte tels que Seresta® (Oxazépam), Xanax® (Alprazolam), Temesta® (Lorazépam) sont des alternatives notamment en dessous d'une certaine posologie journalière indiqué dans le critère 27.

La liste de STOPP and START met aussi en cause les benzodiazépines de longue demi-vie et/ou composé de métabolites actifs de demi-vie prolongée en prescription supérieure à un mois.

1.4.2.8. Critère 11

Les médicaments cités dans ce critère sont des antihypertenseurs à action centrale tels que Hypérium® (Rilménidine), Catapressan® (Clonidine). Ils sont utilisés dans l'hypertension artérielle, pathologie fréquente chez les personnes âgées mais constitue des médicaments inappropriés chez cette catégorie de personnes. Leurs effets indésirables sont la sécheresse buccale, la somnolence et dans certains cas une aggravation des syndromes dépressifs. Ces molécules exposent aussi les personnes âgées aux risques d'hypotension orthostatique très sensible aux changements de positions notamment de la position couchée à la position debout. Ceci augmente le risque de chutes, notamment en association avec d'autres antihypertenseurs. Les alternatives sont les autres classes comme les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion... La liste STOPP and START ne fait pas allusion aux antihypertenseurs centraux parmi les PMI tandis que des études prouvent le lien entre les hypertenseurs centraux et les risques de chutes provoqués par les somnolences.

Dans cette étude, ce critère représente tout de même 8% parmi les critères de Laroche. Le médicament inapproprié retenu dans ce critère est l'Hypérium® (Rilménidine) cité dans 9,2%, en deuxième position après le Lexomil®.

1.4.2.9. Critère 12

Les médicaments cités dans ce critère sont des inhibiteurs calciques utilisés dans des indications cardio-vasculaires tels que l'hypertension artérielle et l'hypertrophie ventriculaire. Ces médicaments sont inappropriés chez le sujet âgé car provoquent des hypotensions orthostatiques entraînant des chutes potentiellement graves ou avec des séquelles. Dans notre étude, le Chronadalate® (Nifédipine), et Loxen® (Nicardipine) sont les molécules citées parmi les PMI avec 3% des PMI totales. Pour cette classe, la liste STOPP and START les décrit comme inappropriées chez certains sujets âgés car connus pour provoquer des hypotensions chez les patients positifs au test d'hypotension orthostatique.

1.4.2.10. Critère 14

La digoxine est un glucoside cardiotonique utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et des troubles rythmiques supraventriculaires.

De part sa longue demi-vie (39h) et de sa marge thérapeutique étroite ([0,45-2,1 ng/l]), cette molécule doit être utilisée avec beaucoup de précaution chez la personne âgée. Du fait de la polymédication chez le sujet âgé, le risque de surdosage induit par interaction médicamenteuse ou par insuffisance rénale, est élevé. Les dosages plasmatiques réguliers de digoxine sont indispensables pour un suivi optimal du traitement. Selon Laroche, c'est une molécule à utiliser avec une posologie réduite à un comprimé par jour c'est-à-dire 0,125mg/j et surveiller les signes de surdosages. Ce critère est aussi repris dans la liste STOPP and START mais uniquement dans le cas d'une insuffisance rénale. Dans notre étude, huit personnes sont sous cette molécule avec une posologie d'un comprimé par jour.

1.4.2.11. Critère 18

Les laxatifs stimulants sont utilisés dans le traitement de constipation lorsque les traitements par des laxatifs osmotiques n'ont pas été efficaces. Les personnes âgées sont les plus sensibles à la constipation du fait du ralentissement du transit, un manque d'hydratation et une alimentation inadaptée ou bien encore un effet indésirable du à la prise d'un ou plusieurs médicaments (antalgiques opiacés et médicaments anticholinergiques entre autres). L'utilisation de façon prolongée de laxatifs stimulants est déconseillée. En effet, ces laxatifs provoquent des désordres hydro-électrolytiques tels qu'une hypokaliémie avec des répercussions cardiaques.

Dans notre étude, ce critère concerne quatre personnes avec un cas pour des dérivés anthracéniques (Modane[®]) et les autres cas avec des dérivés du diphémylméthane (Dulcolax[®]/Contalax[®]). Ce critère est sous évalué pour la simple raison que la plupart des médicaments cités dans ce critère peuvent être délivrables en automédication sans ordonnance. Les laxatifs stimulants ne sont nullement cités dans la liste STOPP and START.

1.4.2.12. Critère 20

Les médicaments appartenant au critère 20 sont indiqués lors de contractures musculaires notamment les crampes et les lombalgies. La plupart sont inappropriés chez le sujet âgé comme le Lumirelax® (Méthocarbamol), Liorésal® (Baclofène). Ces molécules provoquent entre autres des somnolences, des troubles de la vigilance augmentant ainsi le risque de chute. Dans notre étude, aucun cas n'est à répertorié par contre le Coltramy1® (Thiocolchicoside), molécule présentée comme une alternative d'après la liste de Laroche, a été citée plusieurs fois.

1.4.2.13. Critère 26

Les molécules présentes dans ce critère appartiennent à la classe des vasodilatateurs périphériques. Elles sont utilisées dans différentes indications comme le traitement symptomatique d'une claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, en post-AVC ischémiques ou encore dans l'amélioration des déficits cognitifs et neuro-sensoriels à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et autres démences. Ces molécules n'ont pas prouvé réellement leur efficacité et sont même considérées comme inappropriés chez le sujet âgé pour ses effets d'hypotension et les risques de chutes associés. Depuis quelques années, ces molécules sont déremboursées car leurs SMR étaient jugés faible. Depuis la consommation de ces molécules a nettement diminué.

Dans cette étude, ce critère arrive tout de même en cinquième position avec en premier le Tanakan® (3,5% des médicaments inappropriés) puis le Nootropyl® (2,1%) et le Trivastal® (1,4%).

1.4.2.14. Critère 30

Les médicaments présents dans ce critère possèdent des propriétés anticholinergiques mais utilisés dans diverses indications (nausées, vertiges, antitussifs). Selon Laroche, le rapport bénéfice/risque est défavorable et l'efficacité est discutable. Souvent, ils sont utilisés sur des traitements de quelques jours mais des risques de syndromes anticholinergique ou de sédation reste importants surtout pour des sujets âgés souvent polymédicamentés. La liste de Laroche propose en alternative une ou plusieurs molécules pour chaque type d'indications. Dans notre étude, ce critère représente 5,5% des PMI. Les médicaments les plus cité sont le Toplexil®

(Oxomémazine) et le Fervex[®] (Paracétamol+ vitamine C+ Phéniramine), molécules délivrables sans ordonnance incitant souvent à l'automédication. Ici, le résultat est sous-évalué car ces médicaments peuvent être délivrés sans forcément apparaître dans le dossier pharmaceutique des patients âgés de l'officine.

1.4.2.15. Critère 32

Ce critère concerne un seul médicament : le Furadantine[®] (Nitrofurantoïne).

C'est un antibiotique dérivés de la nitrofurane utilisé dans la prise en charge des cystites aigües non compliquées.

Cette molécule est inappropriée chez le sujet âgé pour ses effets indésirables non négligeables. En effet, elle peut être à l'origine de pneumopathies interstitielles et de fibroses pulmonaires chez des sujets déjà fragiles au niveau pulmonaire et respiratoire. Des atteintes hépatiques (cholestase, hépatite chronique) et hématologiques (thrombopénie) pour des traitements réguliers ont été rapportées ainsi que des atteintes neurologiques (neuropathie périphérique). Ces effets nécessitent donc une réévaluation de la nécessité d'un traitement antibiotique avec la Furadantine[®]. Dans notre étude, la Furadantine[®] est citée à quatre reprise représentant environ 2% des PMI. Par ailleurs, Cette molécule est aussi jugée inappropriée dans la liste de Beers.

1.4.3. Comparaison avec d'autres études

D'autres études ont été réalisées sur la prévalence des MPI en ville. En effet, en 2012, une autre thèse de Pharmacie s'est basée sur la liste de Laroche. Ainsi, 36.3% des ordonnances (n = 179) contiennent au moins un MPI et 5.9% des médicaments prescrits sont considérés comme inappropriés. La prescription d'au moins un MPI touche plus d'un patient sur trois (34.9%). 47 ordonnances comportent un MPI, 15 en comportent deux, et 3 en comportent trois (Thèse de Lydie REY, Grenoble, 2012).

Une étude française se basant sur les critères de Laroche trouvait que 51.4% des patients âgés de la région Rhône-Alpes recevaient au moins un MPI (Bongue et al., 2011).

Au niveau national, une étude a été menée à partir de la cohorte regroupant plus de 9000 patients âgés en 1999 et a permis d'évaluer la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés. Dans cette étude, près de 40% des sujets ont au moins consommé un MPI (Lechevallier et al., 2005).

1.4. Les limites

Contrairement au sein des pharmacies d'officine, la liste de Laroche et les autres listes sont facile d'utilisation en cabinet de médecine car le contexte clinique du patient est connu aux yeux du médecin. Elle n'est pour le moment pas entièrement applicable en officine puisque certaines données ne sont pas disponibles ou restent à confirmer. En effet, concernant la liste de Laroche, les situations cliniques sont souvent déduites et prises en compte sur la base d'un traitement médicamenteux existant, indiqué dans ces différents contextes cliniques (constipation chroniques, glaucome chroniques) et non sur une base de diagnostic connu. Malgré les inconvénients, la liste de Laroche reste néanmoins le plus abordable pour le pharmacien d'officine.

Les patients sont libres dans le choix de leur pharmacie d'officine et peuvent s'ils le souhaitent, changer d'officine à chaque nouvelle ordonnance ou renouvellement d'ordonnance. Ce nomadisme officinal peut être un danger car le nombre d'intermédiaire augmente accentuant le risque iatrogénique surtout si le DP n'est pas activé. Dans notre étude, tous les patients n'ont pas leurs DP activés donc les résultats de cette étude sont biaisés par ce phénomène, néanmoins limité par les conditions d'inclusions dans l'étude : délivrance régulière sur l'année 2014 c'est-à-dire que les sujets ne venant qu'une fois ou occasionnellement ne sont pas inclus dans l'étude. Cela a concerné une vingtaine de personnes dans notre échantillon de départ.

Dans cette étude, les médicaments ont été comptabilisés en se basant sur ce qui a été délivré mais pas sur ce qui a été consommé réellement sachant que les mauvaises observances peuvent exister malgré une délivrance du médicament au comptoir. Le taux de mauvaise observance chez le sujet âgé selon la littérature varie de 30 à 60% surtout quand il s'agit de traitement chronique. (Fanello et al., 2000)

Concernant l'automédication, certains médicaments potentiellement inappropriés peuvent être délivrés à la demande du patient ou de son entourage. Le recours au DP même par l'intermédiaire de l'historique de l'officine n'est pas systématique. Ainsi, certains critère de Laroche est sous évalué tels que le critère 3, 6, 18 et 30. Dans notre étude, grâce au logiciel LGPI®, nous avons pu évaluer le taux d'automédication, l'automédication observée représente moins de 5% et est en deçà de la réalité. Néanmoins, l'automédication chez les sujets âgés est souvent limitée. En effet, selon l'étude CREDES, chez les plus de 75 ans à peu près 7% seulement ont recours à l'automédication en raison des consultations régulières chez le médecin traitant qui à l'occasion peuvent se faire prescrire et/ou d'obtenir des avis médicaux

auprès de leurs médecins traitants. Plusieurs études démontrent que les personnes âgées ont recours en automédication à principalement trois classes médicamenteuses : les antalgiques, les laxatifs et les médicaments concernant la sphère gastro-intestinal. Les risques induits par l'automédication, particulièrement chez le sujet âgé polymédicamente nécessite une mise en garde du patient par les professionnels de santé notamment le pharmacien d'officine. En effet, pour les antalgiques par exemple, les médicaments tels que acide acétylsalicylique et paracétamol, bien connu auprès des sujets âgés peuvent entraîner des effets indésirables graves comme des hémorragies (acide acétylsalicylique) ou encore des surdosages (Paracétamol avec un médicament de palier II contenant aussi cette molécule). Par ailleurs, l'automédication ne repose pas uniquement sur l'algorithme. Beaucoup de personnes âgées se dirigent vers des médecines douces et/ou parallèles (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie) avec des risques moindres à quelques exceptions près mais qui ne sont pas étudiés ici.

Toutes les listes de critères explicites de MPI ne s'intéressent qu'aux substances actives dont l'utilisation est à éviter. Néanmoins, certaines formes galéniques peuvent être inappropriées chez la personne âgée. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé ont été largement étudiés, mais la problématique concernant la galénique d'une part et du conditionnement du médicament d'autre part, ne sont pas souvent pris en compte par le prescripteur. C'est un aspect qui ne vient pas forcément à l'esprit du médecin prescripteur mais plutôt celui du pharmacien d'officine délivrant le traitement mais ne connaissant pas forcément les antécédents médicaux tels qu'une prothèse dentaire mal adaptée, des tumeurs au niveau des voies digestives, des séquelles neurologiques suite à un accident vasculaire cérébral, une démence entraînant des troubles de la déglutition ou des handicaps dans la prise médicamenteuse. Or les troubles de la déglutition sont une pathologie fréquente en gériatrie. De plus, certains handicaps comme les tremblements, la baisse de la vision, la diminution de la préhension (déformation rhumatoïde) rendent difficiles la prise d'un nombre de gouttes précis ainsi que les formes liquides orales ou encore l'ouverture des blisters de comprimés et/ou la manipulation du comprimé selon sa taille. Pour d'autres, la perte globale d'agilité et les problèmes de mobilisation des membres supérieurs altèrent fortement, voire empêchent totalement, l'administration des collyres et/ou suppositoires chez la personne âgée. Ceci est souvent décelé pendant la délivrance et le suivi du traitement assuré par le pharmacien d'officine.

D'autre part, il y a aussi les dispositifs médicaux spécifiques (turbuhaler[®], diskus[®], aérosol...) qui nécessitent une éducation du patient et surtout la vérification par le pharmacien d'une

bonne utilisation pendant l'entretien pharmaceutique. C'est un critère à prendre en compte au même titre que les médicaments inappropriés chez le sujet. De plus, certains médicaments sous forme de comprimés ne sont pas écrasables (libération modifiée) mais souvent utilisés comme alternative face à un trouble de la déglutition par exemple malgré l'existence d'autres formes plus appropriées.

L'échantillon de notre étude n'est pas très grand (290 patients) et n'est pas forcément représentatif de l'ensemble de la population française âgée. Les résultats sont assez proches de ceux retrouvés dans la littérature mais cela concerne une pharmacie avec des caractéristiques socio-économiques qui lui sont propres.

Ces outils (la liste de Laroche entre autres) ont été créés d'abord dans un but épidémiologique. Ainsi, il ne faut pas qu'un cadre rigide de prescription ne soit mis en place ou encore de remplacer le jugement clinique du médecin traitant mais plutôt pour s'y adjoindre en soumettant une opinion pharmaceutique. Il faut tenir compte du fait que dans certaines situations cliniques particulières, certaines de ces MPI n'en sont plus et trouvent toute leur légitimité. Les MPI sont des médicaments qui ne sont pas contre-indiqués mais des médicaments à éviter ou nécessitant une évaluation du rapport bénéfice/risque et cela reste du ressort du médecin traitant.

Enfin, le facteur temps est aussi un point à soulever. En effet, ce facteur est primordial et nécessaire pour une analyse pharmaceutique de qualité et pour une prévention des PMI efficace et utile et qui n'est pas utilisé par manque de moyen et/ou de compétence.

1.5. Perspectives

Un des moyens qui peut être mis en œuvre est la mise en place d'un moyen de transmission entre les différents acteurs dans le parcours de soin permettant ainsi d'améliorer et de prévenir les prescriptions médicamenteuses inappropriées. L'instauration du DMP (Dossier Médical Personnel) et du DP (Dossier Pharmaceutique) est une étape importante. Cependant le DMP ne peut être consulté que par le médecin et le DP uniquement par le pharmacien d'officine. Pourtant le but est le même : améliorer le parcours de soin notamment la qualité au niveau des prescriptions médicamenteuses.

De notre expérience, la liste de Laroche nécessite un temps d'adaptation mais peut être rapidement intégrée dans le processus de délivrance au comptoir ou pendant un entretien pharmaceutique d'un traitement chronique ou non d'une personne âgée. Ainsi, il serait donc

intéressant pour le pharmacien d'avoir facilement à sa disposition et consultables, les résultats d'analyses biologiques des patients, et surtout la clairance de la créatinine, via un site internet sécurisé ou via la carte vitale du patient.

Ainsi, les professionnels de santé doivent avoir une connaissance optimale des traitements et des médicaments pris par le patient et pouvoir ajuster au mieux le traitement de ce-dernier. Le pharmacien doit avoir accès au dossier médical pour optimiser au mieux les ordonnances et adapter son conseil et inversement, il faudrait que le médecin ait accès au dossier pharmaceutique, et que celui-ci renseigne tous les médicaments délivrés au patient, qu'ils soient prescrits ou relevant du conseil et de l'automédication.

Le travail de validation des ordonnances fait par le pharmacien d'officine en se basant sur des ne doit pas être vu comme un contrôle du travail du médecin, avec les connotations négatives potentielles que cela puisse comporter, mais plutôt comme une sécurité supplémentaire pour la qualité de la prescription. Par son expertise du médicament, le pharmacien doit être vu comme un appui. C'est le spécialiste du médicament, il est formé à tous ses aspects : chimie thérapeutique, pharmacodynamie, pharmacologie, formulation galénique...

La communication entre ces deux acteurs de santé est donc primordiale car ils travaillent en collaboration dans l'intérêt du malade. Le médecin et le pharmacien ont certes chacun leur domaine de compétence, mais ils sont complémentaires.

Jusqu'à présent, le pharmacien d'officine étant rémunéré à la boîte, il n'avait pas forcément d'intérêt financier à réduire la consommation de médicaments des patients. Néanmoins, la rémunération à l'honoraire prévue et mise en place depuis janvier 2015 par la loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire associé à l'optimisation des ordonnances des patients âgés par le pharmacien d'officine peut devenir un nouvel enjeu comme les entretiens pharmaceutiques sur les AVK. En effet, le terme de « pharmacien référent » apparaît dans la loi HPST.

En effet, le pharmacien a également un rôle important à jouer dans la prévalence des PMI. Il est souvent le premier professionnel de santé le plus consulté que ce soit pour les délivrances mensuelles des traitements prescrits par un ou plusieurs médecins, que pour les petits maux bénins ou non, les questions et les problèmes liés à leurs médicaments.

Dans la continuité de ce travail, il serait intéressant d'adapter à la pratique officinale un outil de détection des MPI comme la liste de Laroche par exemple, qui soit à la fois simple, facile et rapide d'utilisation pour une meilleure optimisation des ordonnances. Les MPI n'étant pas contre-indiqués, ceux détectés par le pharmacien pourraient faire l'objet d'une opinion

pharmaceutique envoyée au prescripteur. Il serait ensuite intéressant de diffuser cet outil à l'ensemble des pharmaciens pour sensibiliser toute la profession à la qualité de la prescription chez le sujet âgé.

Parmi ceux qui seront détectés, il serait aussi intéressant d'étudier l'impact des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions suivantes du ou des médecins des sujets âgés au cours des consultations suivantes.

Le développement d'un outil informatique serait toutefois encore un moyen supplémentaire de diminuer son temps d'exécution en association avec les logiciels de délivrance actuels.

CONCLUSION

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mr ASSENDAL Abdallah

Selon l'INSEE, les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 18% de la population française en 2014. La prévalence des pathologies aiguës ou chroniques augmente avec l'âge et conduit souvent fréquemment à une polymédication, légitime mais non sans risque. La prise en charge médicamenteuse est complexe chez les patients âgés et nécessite une constante évaluation du rapport bénéfice – risque et le respect du bon usage des médicaments de la part des professionnels de santé, notamment les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'officines lors de la délivrance des traitements.

Une PMI est une prescription contenant un médicament ou plus à balance bénéfice/risque défavorable, bien qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques plus sûres. Cette catégorie de personne reste la plus exposée de part son vieillissement physiologique et de ses polypathologies, induisant souvent une polymédication. Ainsi, la qualité et la sécurité de la prescription apparaissent comme une priorité de santé publique dont le rôle du pharmacien d'officine reste incontournable.

Pour détecter ou évaluer une prescription médicamenteuse inappropriée, différents outils existent et sont utilisés dans le milieu hospitalier. Ils sont basés sur une approche explicite ou implicite.

L'objectif principal est d'étudier la fréquence que représentent réellement les PMI chez les patients âgées dans une pharmacie d'officine donnée.

Une étude rétrospective a été menée concernant les traitements des patients de plus de 75 ans dans une pharmacie sur une période de trois mois. Pour chacune des prescriptions, l'outil basé sur la liste de Laroche a été appliquée pour évaluer les PMI. Le recueil des ordonnances a été effectué au sein de la pharmacie des Verchères à Rillieux-La-Pape (Rhône) du 01 avril 2014 au 01 juillet 2014.

Dans notre étude, 290 patients de la pharmacie sont inclus dont 73,8% consomment plus de 5 médicaments. En moyenne, la consommation de médicaments était en moyenne de

8,2 médicaments par patient, reflétant parfaitement le phénomène de polymédication dans cette tranche de la population. Parmi les patients inclus, 64,1% avaient une prescription ne contenant pas de PMI. 29% des ordonnances présentes dans cette étude comportant un ou plusieurs MPI. La classe des anxiolytiques et des hypnotiques représentent 1/3 des PMI. 22 critères de la liste de Laroche sur 34 existantes ont été à l'origine des PMI détectées dans cette étude. La liste de Laroche est un bon outil dans l'ensemble même si certains critères sont pas entièrement applicable car le contexte clinique n'est pas totalement connu aux yeux du pharmacien d'officine.

L'amélioration des pratiques en termes de prescriptions est un des moyens essentiels pour prévenir les PMI chez la personne âgée. Les résultats observés dans cette étude mettent en évidence l'importance du travail de détections des PMI en officine et de la diffusion des outils de détection tels que la liste de Laroche aussi bien pour le médecin prescripteur que pour le pharmacien d'officine lors de la délivrance des traitements. L'amélioration de l'utilisation du dossier pharmaceutique et l'accès aux données médicales (antécédents médicaux, poids, clairance rénal) sont des perspectives qui permettront au pharmacien d'officine d'optimiser au mieux la prise en charge médicamenteuse des sujets âgés et une meilleure prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer aussi bien dans la prévention des MPI et de la iatrogénie médicamenteuse que dans l'adhésion médicamenteuse des personnes âgées. Sa connaissance sur le médicament, sur le suivi médicamenteux du sujet âgé à travers les prescriptions issues de plusieurs prescripteurs (médecin traitant, spécialistes...) ou encore à travers l'automédication rend le pharmacien indispensable dans l'amélioration du parcours de soin au niveau de la qualité des prescriptions.

Ainsi, une collaboration médecin-pharmacien reste complémentaire, utile et nécessaire pour prévenir les PMI chez des sujets âgés polymédicamentés.

Le Président de la thèse,
Nom : Pr Michel TOD

Signature :



31 MARS 2015

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, la Directrice de l'Institut des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

- [1] http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/pays_du_monde/ consulté le 10 juin 2014
- [2] <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/esperance-de-vie-en-bonne-sante-dernieres-tendances> consulté le 10 juin 2014
- [3] McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacology Revue* 2004;56:163-184.
- [4] Hä默lein A, Derendorf H, Lowenthal DT : Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1998 ; 35 : 49-64.
- [5] Evans MA, Broe GA, Triggs EJ, Cheung M, Creasey H, Paull PD : Gastric emptying rate and the systemic availability of levodopa in the elderly parkinsonian patient. *Neurology* 1981 ; 31 : 1288-94.
- [6] Mangerel et al. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *J Pharm Clin.* 2011; 30(3):167-73.
- [7] Guillet PH, Piette F: Pharmacologie du sujet âgé. *Rev Prat* 1986 ; 36 : 581-92.
- [8] Lowenthal D : Clinical pharmacology. In : Abrams W. Berkow R. editor. *Merck manual of geriatrics*. Rahway (NJ) : Merck & Co Inc, 1990.
- [9] Schulz P, Turner-Tamiyasu K, Smith G, Giacomini KM, Blaschket F : Amitriptyline disposition in young and elderly normal men. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33 : 360-6.
- [10] Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, Greenblatt DJ: Acetaminophen kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 31 : 611-4.
- [11] Grandison MK, Boudinot FD: Age-related changes in protein binding of drugs. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; 38 : 271-90.

[12] Greenblatt DJ : Reduced serum albumin concentration in the elderly : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27: 20-2.

[13] Greenblatt DJ : Reduced serum albumin concentration in the elderly : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27 : 20-2.

[14] Cohen J : Pharmacokinetic changes in aging. *Am J Med* 1986; 16: 31-8.

[15] Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M : Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans : an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 331-9.

[16] Pasero C, McCaffery M. Postoperative pain management in the elderly. In : Ferrell BR, Ferrell BA, eds. Pain in the elderly. Seattle: IASP Press, 1996 : 45-67.

[17] Roth G. Mechanisms of altered hormone-neurotransmitter action during aging: from receptors to calcium mobilisation. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 1990; 10: 132-46.

[18] Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005; 103 : 156-60.

[19] Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64: 357-64.

[20] Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Palmer PP. Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. *Anesth Analg* 2005; 100 : 1740-5.

[21] Hubbard,R.E.,O'Mahony, M.S.& Woodhouse, K.W. Medication prescribing in frail older people. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013 ; 69, 319–26

[22] Assurance Maladie « *Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique* ». Dossier de presse. 4 septembre 2003

[23] McCusker J, Bellavance F, Cardin S et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit : the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ;47 : 1229-37

- [24] Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K : Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *The Annals of pharmacotherapy*. 2001 ; 35 (9) : 1004-9
- [25] Auvray L, Doussin A, le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS), France 2002. Paris: IRDES; 2003.
- [26] Lecomte TH. La consommation médicamenteuse en 1991. *Evolution 1970-1980-1991*. Paris : Credes ; 1994.
- [27] Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol Soc* 2002;103:13-27.
- [28] Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM : Drug Therapy in the elderly : what doctors believe and patients actually do. *British journal of clinical pharmacology*, 2001 :51 (6) :615-22
- [29] Comette P, D'Hoore W, Malhomme B, Van Pee D, Meert P, Swine C : Differential risks factors for early and later hospital readmission of older patients. *Aging clinical and experimental research*. 2005 ; 17 (4) : 322-8
- [30] Biollaz et al. Bases de la thérapeutique médicamenteuse. La pharmacothérapie en gériatrie. 15ème éd. Documed. Bâle. 2001;239-44.
- [31] Ferchichi et al. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Med Int*. 2004;25:582-90.
- [32] Mallet et al. The challenge of managing drug interactions in the elderly people. *Lancet*. 2007;370:185-91.
- [33] Beijer et al. Hospitalisations caused by adverse drug reactions : a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(29):46-54.

[34] Bégaud B. et al. : Does age increase the risk of adverse drug reaction? *Br. J. Clin. Pharmacol* ; 2002; 54 : 548-552

[35] Doucet J. et al : Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La presse médicale* ; octobre 1999 ; 28 (32) : 1789-1793

[36] Budnitz et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2002-12.

[37] Schmitt et al. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société française de pharmacie clinique. 1ère éd. 2006;64.

[38] Ankri J. : Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et Société*; décembre 2002 ;103 : 93-103

[39] Queneau P. et coll. : Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas corrigés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. *Bull. Acad. Natle Méd* 1992 ; 176 (4) : 511-529

[40] Fulton MM, Allen ER : polypharmacy in the elderly. A literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2005; 17(4) :125-32

[41] « *Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique* » dossier de presse. Assurance Maladie. 4 septembre 2003

[42] Beers et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.

[43] Laroche et al. Inappropriate medication in the elderly. *Nature.* 2009; 85(1): 94-7.

[44] O'Mahony et al. Inappropriate prescribing in the older population : need for new criteria. *Age and Ageing.* 2008 ; 37 : 138-41

[45] Avorn et al. Improving drug use in elderly patients : getting to the next level. *JAMA*. 2001; 286 (22): 2866-8.

[46] Spinewine et al. Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients : qualitative study. *BMJ*. 2005;331(7522):935-9.

[47] Laroche et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reaction in the elderly ? *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 63(2): 177-86.

[48] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalisation on inappropriate medication use in the elderly. *Drugs and Aging* 2006; 23 : 49-59.

[49] Beers et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151(9): 1825-32.

[50] Beers et al. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997;157(14):153-6.

[51] Fick et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults : result of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24.

[52] Dimitrow et al. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older : a systematic review. *JAGS*. 2011; 59: 1521-30.

[53] Rochon et al. Prescribing for seniors. Neither too much nor too little. *JAMA*.1999; 281(2): 113-5

[54] Gallagher et al. STOPP (Screening Tool of older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46(2): 72-83

[55] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* (2007) 63 : 725-731

[56] 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;91:15-26

ANNEXE

Annexe 1: Tableau d'étude des ordonnances des patients inclus dans l'étude

Patient	Nombre d'Ordonnance	Age	Sexe	Est structuré par domaine pathologique	indique le poids du patient	Précise la durée de prise pour chaque médicament	Précise la posologie et la répartition dans la journée	Nombre de médicaments (plus de 5)	Nombre de médicament sur plus d'un mois	Comprend des psychotropes	comprend des benzo	Anxiolytique
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												

Annexe 2: Tableau utilisant les critères de Laroche pour l'étude

	Antalgique			Médicament ayant des propriétés anticholinergiques							Anxiolytique hypnotique	Antihypertenseur			Antiarythmique		Anti aggrégant plaquettaire
	Critère 1	Critère 2	Critère 3	Critère 4	Critère 5	Critère 6	Critère 7	Critère 8	Critère 9	Critère 10	Critère 11	Critère 12	Critère 13	Critère 14	Critère 15	Critère 16	
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	

Annexe 3: Grille d'évaluation de l'ordonnance du programme PMSA 2005 de la HAS



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ENSEMBLE, AMELIORONS LA QUALITÉ EN SANTÉ



Collège Professionnel
des Gériatres Français

PATIENT	--- / --- / ---	Date	--- / --- / ---
L'ordonnance		oui (vrai)	non (faux)
non applicable			
1	Est structurée par domaine pathologique		
2	Ne comprend pas plus de 2 psychotropes, BZD incluses (*)		
3	Ne comprend pas plus de 1 AINS		
4	Ne comprend pas plus de 1 BZD		
5	Ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux		
6	Ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est contre indiquée		
7	Ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est illogique (ex anticholinergiques- anticholinestérasiques,)		
8	Indique la clearance de la créatinine		
9	Indique le poids du patient		
10	Précise la durée de prise pour chaque médicament		
11	Précise la posologie et la répartition dans la journée de chaque médicament		
12	Adapte la galénique aux capacités de prise du patient		

Annexe 4: La liste de Beers

Table 1. Designations of Quality and Strength of Evidence

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

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

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics (excludes TCAs)				
First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products)	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; greater risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects and toxicity. Use of diphenhydramine in special situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Hydroxyzine and promethazine: high; All others: moderate	Strong
Brompheniramine				
Carboxinamine				
Chlorpheniramine				
Clemastine				
Cyproheptadine				
Dexbrompheniramine				
Dexchlorpheniramine				
Diphenhydramine (oral)				
Doxylamine				
Hydroxyzine				
Promethazine				
Triprolidine				
Antiparkinson agents				
Benztropine (oral)	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Trihexyphenidyl				
Antispasmodics				
Belladonna alkaloids	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions	Moderate	Strong
Clidinium-chlordiazepoxide				
Dicyclomine				
Hyoscyamine				
Propantheline				
Scopolamine				
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short acting* (does not apply to extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more-effective alternatives available; intravenous form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Ticlopidine*	Safer effective alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl < 60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine	Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl < 60 mL/min	Moderate	Strong
Cardiovascular				
Alpha₁ blockers				
Doxazosin	High risk of orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Prazosin				
Terazosin				
Alpha agonists, central				
Clonidine	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid clonidine as a first-line antihypertensive.	Low	Strong
Guanabenz*				
Guanfacine*				
Methyldopa*				
Reserpine (> 0.1 mg/d)*		Avoid others as listed		

(Continued)

Table 2. (Contd.)

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

(Continued)

Table 2. (Contd.)

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

(Continued)

Table 2. (Contd.)

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

(Continued)

Table 2. (Contd.)

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

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

*

Infreq
uently
used
drugs.

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

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

ASSENDAL Abdallah**ÉVALUATION DES PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES CHEZ LA PERSONNE AGÉE DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE, RÔLES ET PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DU RISQUE IATROGÉNE LIÉ CE TYPE DE PRESCRIPTION**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 124p.

RESUME

Les Prescriptions Médicamenteuses potentiellement Inappropriées (PMI) chez la personne âgée représentent une part non négligeable dans la iatrogénie médicamenteuse. Dans une société où la part des personnes âgées de plus de 65 ans avoisine les 20%, la prévalence de ces PMI devient un enjeu de santé publique.

La prise en charge médicamenteuse chez le sujet âgé est complexe du fait de ses spécificités (polymédication, polypathologie, problèmes d'observance, automédication) et nécessite une constante évaluation du rapport bénéfice – risque et le respect du bon usage des médicaments de la part des professionnels de santé notamment des médecins prescripteurs et aussi les pharmaciens d'offices lors de la délivrance des traitements

Différents outils existent pour détecter ou évaluer une prescription médicamenteuse inappropriée et sont utilisés dans le milieu hospitalier, basés sur une approche explicite ou implicite.

Dans notre étude rétrospective portant sur 290 patients de plus de 75 ans d'une pharmacie d'officine, l'outil utilisé dans l'évaluation des PMI est la liste française de Laroche.

Ainsi, 35,9% des sujets avaient une prescription contenant un ou plusieurs PMI. Dans cette étude, 29% des ordonnances étudiées comportent un ou plusieurs MPI. La classe des anxiolytiques et des hypnotiques est la classe la plus concernée parmi les Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) représentant 1/3 des PMI.

Différentes pistes existent pour le pharmacien d'officine pour une amélioration du parcours de soin en termes de prescriptions et de délivrance pour prévenir les Prescriptions Médicamenteuses Inappropriées chez la personne âgée comme une meilleure utilisation des outils de détections utilisable au comptoir, du Dossier Pharmaceutique (DP), une collaboration médecin-pharmacien plus forte ou encore un accès plus large aux données cliniques des sujets âgés.

MOTS CLES

Prescriptions Médicamenteuses Inappropriées
Gériatrie
Pharmacien d'officine
Sujet âgé

JURY

Mr TOD Michel, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme MOUCHOUX Christelle, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
Mr BENASSOU Toufik, Docteur en Pharmacie
Mr ZAHRI Hassan, Médecin Généraliste

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 28 Avril 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

35 cours André Philip – 69100 Villeurbanne