



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Médicaments Potentiellement Inappropriés de la personne âgée
selon les critères de la liste « Laroche » : analyse de prévalence et
facteurs de risque de prescription en EHPAD.**

Présentée et soutenue publiquement le 07 Novembre 2019 à 18 heures
Au Pôle Formation (salle 4)
Par Clément GIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

Monsieur le Docteur Jonathan FAVRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

RESUME

Contexte : Actuellement en France, plus de 600 000 personnes âgées vivent en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). Il s'agit d'une population de patients polypathologiques et polymédiqués qui sont par conséquent les premiers concernés par le risque iatrogénique. Cette iatrogénie médicamenteuse est en partie évitable. Afin d'optimiser les prescriptions, une liste française a été érigée afin d'aider à la conciliation médicamenteuse. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) selon la liste de Marie Laure Laroche et d'étudier les facteurs associés à cette prescription.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle réalisée auprès de 9 EHPAD des Hauts de France. Chaque ordonnance a été analysée individuellement afin de repérer la présence d'un MPI avec la liste de Laroche.

Résultats : Parmi les 892 patients inclus, 45,5% avait au moins un MPI parmi lesquels la classe des benzodiazépines est la plus retrouvée. Cette population de patients prenait de manière significative un nombre de médicaments plus important que les résidents sans MPI, avec un nombre de médicaments plus fréquemment supérieur à 8. Il existe également d'importantes différences de prescription entre les EHPAD. Aucun autre facteur de risque (sexe, âge, dépendance) n'a été retrouvé.

Conclusion : La prévalence des MPI en EHPAD est très fréquente, et la poly médication est un des principaux facteurs de risque de prescription inadaptée. La sensibilisation des médecins prescripteurs et des pharmaciens à la problématique de la qualité de prescription chez le sujet âgé est primordiale.

MOTS CLES

Poly médication, EHPAD, prescription inappropriée, Laroche, facteurs de risque

Liste des abréviations

AGGIR = Autonomie Gérontologique Groupe Iso Ressources

EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

GIR = Groupe Iso Ressources

IGAS = Inspection Générale Interministérielle du secteur social (IGAS)

INSEE = l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

MPI = Médicaments Potentiellement Inappropriés

OMS = L'Organisation Mondiale de la Santé

ROC = (Receiver Operating Characteristics)

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	7
MATERIEL ET METHODE.....	12
RESULTATS.....	15
A) Analyse de la prévalence des MPI.....	15
B) Recherche de facteurs de risques de prescription	18
1) Prévalence des MPI selon l'âge du patient	18
2) Prévalence des MPI selon le sexe.....	19
3) Prévalence des MPI selon le GIR.....	20
4) Prévalence des MPI selon l'ADL.....	21
5) Prévalence des MPI selon l'EHPAD.....	22
6) Prévalence des MPI selon le nombre de lignes de traitement de fond	23
DISCUSSION.....	25
CONCLUSION.....	29
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	30
ANNEXES.....	33

INTRODUCTION

La France est une société vieillissante. Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), au 1^{er} janvier 2018, la France comptait plus de 67 millions d'habitants et les plus de 75 ans représentaient 9,2% de la population¹ soit près de 6 millions avec une prédominance pour les femmes.

En France en 2014, on compte 7401 maisons de retraite pour un total de 603823 places (1). Fin 2015, 90% des plus de 75 ans vivaient encore à domicile (2), en particulier grâce aux politiques publiques de maintien à domicile. Par conséquence, l'âge d'entrée en EHPAD recule (Figure 1) et les personnes admises sont de plus en plus dépendantes suite à l'évolution de maladies chroniques.

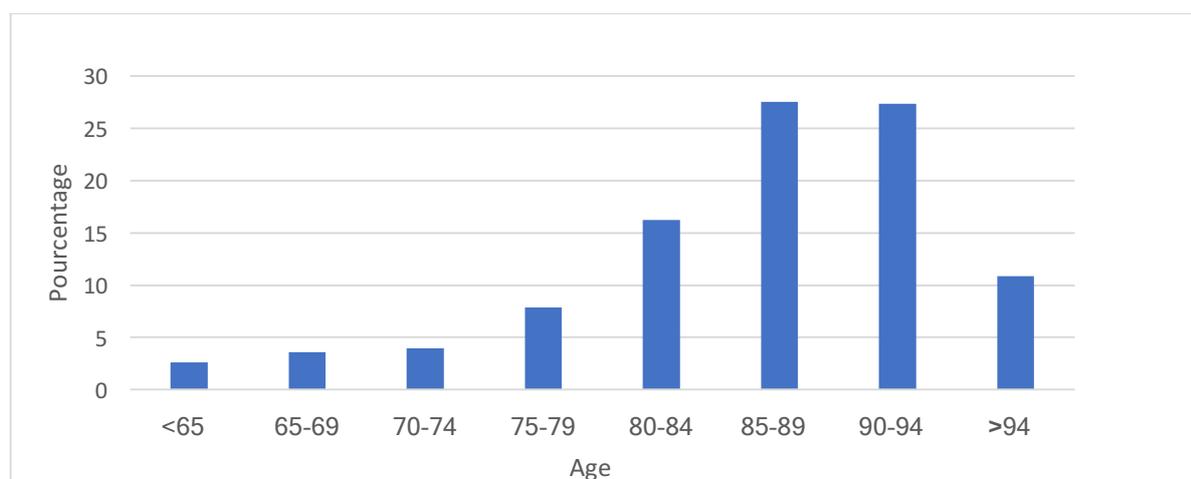


Figure 1 : pourcentage de patients institutionnalisés par catégorie d'âge

Le degré d'autonomie des personnes âgées est évalué en fonction des activités qu'elles sont capables de faire. Cette évaluation est réalisée à travers la grille Autonomie Gérontologique Groupe Iso Ressources (AGGIR) (annexe 1) en France et par l'échelle ADL à l'étranger (annexe 2). Plus le Groupe Iso Ressources (GIR) est

¹ Estimations de population par sexe et âge au 1er janvier 2018 | Insee

bas, plus le niveau de dépendance est important. La figure 2 montre la répartition des patients institutionnalisés selon leur dépendance.

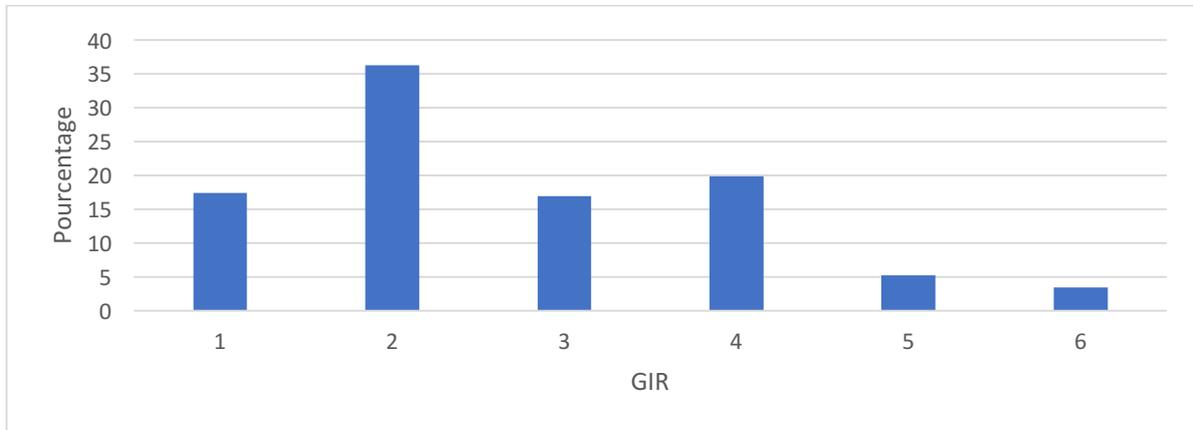


Figure 2 : Pourcentage de résidents institutionnalisés selon le GIR. Enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) 2015

La population institutionnalisée est poly pathologique. On peut la définir par la présence simultanée de plusieurs maladies chroniques chez le même patient sur une même période.

Selon la lettre du CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie) en 2012, les résidents présentent en moyenne huit pathologies ; les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle (59%), un syndrome démentiel (55%), des troubles du comportement (48%), les syndromes abdominaux (44%), les états dépressifs (38%), la dénutrition (27%), l'insuffisance cardiaque (21%), le diabète (15%). Du fait des changements physiologiques qui accompagnent le vieillissement normal et de la présence de multiples pathologies, l'exposition au risque de poly médication (définie par la consommation de 5 médicaments ou plus) augmente avec l'âge.

En 2013, selon le rapport de l'Inspection Générale Interministérielle du secteur social (IGAS), sur 256 EHPAD, le nombre moyen de molécules consommées était de 7,56/patient (figure 3) avec une dispersion des pratiques au sein des établissements.

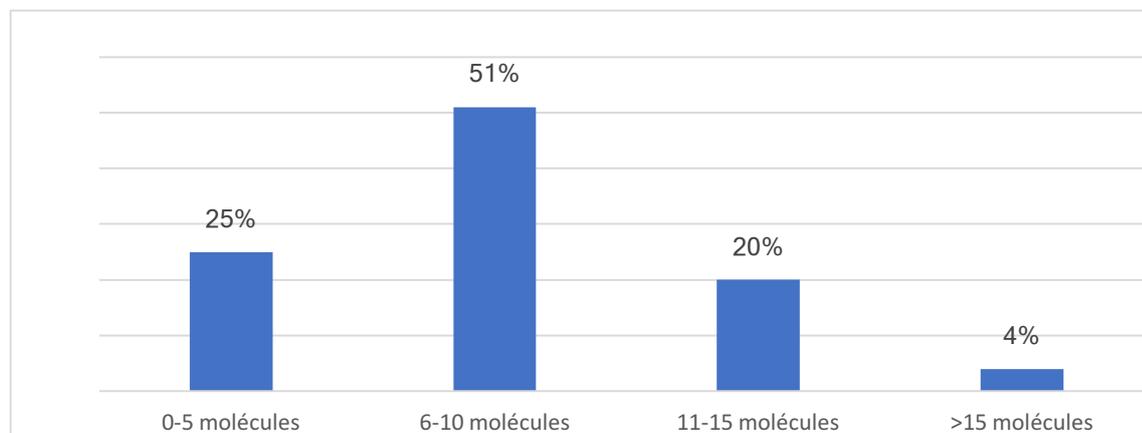


Figure 3 : répartition du nombre de molécules prescrites par patient en 2013 selon l'IGAS

Cette poly médication a comme principales conséquences (3) une augmentation des effets indésirables, une augmentation des interactions médicamenteuses, une diminution de l'observance, une augmentation des hospitalisations (4). Elle est d'ailleurs reconnue comme le principal facteur de risque d'accident iatrogène (5).

La iatrogénie désigne les effets indésirables provoqués par les médicaments. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit en 1962 par « *toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement* ». Selon le rapport récent du professeur Verger (6), la iatrogénie est responsable de plus de 10% des hospitalisations des patients de plus de 65 ans et de 20% chez les octogénaires. Une étude de Queneau et al (7) a analysé 1937 patients consultant aux urgences et a montré que le nombre de médicaments et l'âge étaient significativement augmentés chez les patients pour lesquels la iatrogénie était mise en cause dans leur passage à l'hôpital. De même, Pirmohamed et al. (8) montre que 5,2% des hospitalisations

étaient liées directement à la iatrogénie, avec une moyenne d'âge pour les patients admis pour ce motif plus élevée que chez les sujets hospitalisés pour un autre motif. La iatrogénie a pour cause essentielle le mésusage des médicaments qui ne tient pas compte de la prise en charge globale d'une personne âgée poly pathologique et la plupart de ces événements indésirables sont évitables (7,9).

Le concept de mésusage regroupe trois situations classiques (10) :

- L'abus de traitement (*over use* = médicaments sans indication ou avec un service médical rendu insuffisant).
- La prescription de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus (*misuse*).
- L'insuffisance de traitement (*under use* = absence d'instauration d'un traitement efficace dans une indication reconnue).

La plupart des médicaments ont une indication précise. Cependant, certaines prescriptions présentent un rapport bénéfice risque défavorable. Ce constat a permis l'émergence du concept de « médicament inapproprié ». Médicaments inappropriés, poly médication et effets indésirables sont des problématiques majeures de la prescription chez la personne âgée.

En France, Marie Laure Laroche, docteur en pharmacologie, a créé un référentiel sur les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) (11). Ce caractère inapproprié est défini selon deux critères : le rapport bénéfice risque défavorable et l'efficacité discutable. Cette liste date de 2007 et a été réactualisée en 2012 (annexe 4) et est composée de plusieurs critères. Pour chaque médicament sont mentionnées

les raisons de son caractère inapproprié et des propositions d'alternatives thérapeutiques.

Les prescriptions inappropriées en gériatrie étant pourvoyeuses d'effets indésirables et d'éventuelles hospitalisations, l'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence d'utilisation de ces médicaments en fonction des prescriptions informatives recueillies dans 9 EHPAD des Hauts de France, afin d'inciter à la conciliation médicamenteuse. L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs de risque pouvant être associés à cette prescription.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale pluricentrique portant sur les résidents de 9 EHPAD des Hauts de France :

- « Les Aulnes », Hem
- « Les Roses d'Automne », Linselles
- « La Cerisaie », Bousbecque
- « Les Colombes », Roncq
- « L'Orée du Mont », Halluin
- « Notre Dame », Boulogne sur mer
- « Saint Augustin », Boulogne sur mer
- « Les Sinoplies », Wimereux
- EHPAD du Centre Hospitalier de Haumont, Haumont

Seuls les patients âgés de 75 ans ou plus et présents au 1^{er} Mai 2017 dans les établissements mentionnés ci-dessus ont été inclus du 1^{er} Mai au 31 Août 2017. Les données étaient extraites du dossier médical informatisé et/ou papier de chaque patient. Elles ont été saisies dans un fichier lime survey, déclarées à la Commission Nationale Informatique et Libertés. Pour chaque patient, les données recueillies comprenaient :

- Son âge et son sexe.
- Sa date et son motif d'entrée dans l'EHPAD.
- Le GIR et l'ADL.
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et les pathologies actuelles.

- Les caractéristiques des traitements chroniques : nom en code ATC, nombre, posologies.
- Les hospitalisations durant l'année.
- L'anamnèse des chutes durant l'année et leurs conséquences (hospitalisation, changement de traitement).
- Une évaluation des fonctions cognitives par le MMSE (Mini Mental State Examination) à l'entrée (annexe 3).

Notre critère d'étude est basé sur la liste de Marie Laure Laroche qui a édité une « liste de MPI adaptée à la pratique médicale française » (cf annexe). Cette liste est composée de 33 critères dont :

- 20 critères comportant des médicaments ou classes médicamenteuses avec un rapport bénéfice risque défavorable.
- 5 critères comportant des situations cliniques pour lesquelles la prescription présente un rapport bénéfice risque défavorable.
- 1 critère comportant une classe médicamenteuse avec une efficacité discutable.
- 7 critères comportant 5 classes médicamenteuses ou médicaments et 2 situations cliniques avec un rapport bénéfice risque défavorable et une efficacité discutable.

Pour chaque critère, sont mentionnés dans 3 autres colonnes :

- Des exemples de spécialités médicamenteuses appartenant à la classe thérapeutique.
- Les raisons pour laquelle la prescription doit être évitée.
- Les alternatives thérapeutiques à la prescription.

Pour cette étude, à partir des données inscrites dans les dossiers, nous avons recueilli les prescriptions médicamenteuses en date du 1^{er} Mai 2017 des résidents afin de déterminer la prévalence des MPI en tenant compte des antécédents et des pathologies actuels du patient. Dans un second temps, nous avons voulu rechercher si des facteurs de risque pouvaient être associés à cette prescription. Nous avons donc étudié la prévalence des MPI en fonction de l'âge, du sexe, de la dépendance (échelle AGGIR et ADL), du nombre de lignes de traitement de fond, de l'EHPAD.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. La recherche de facteurs favorisant la prescription de MPI a été réalisée grâce à des modèles logistiques univariés. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTATS

A) Analyse de la prévalence des MPI

De Mai 2017 à Août 2017, nous avons inclus 892 patients dont 20,4% (182) d'hommes et 79,6% (710) de femmes. L'âge retenu est celui au 1^{er} Mai 2017. Le descriptif global de la population est présenté dans le tableau 1.

Le travail a donc porté sur 892 ordonnances. Le nombre de médicaments prescrits par ordonnance variait de 0 à 23 avec une moyenne de 7,4. La prescription de médicaments inappropriés selon Marie Laure Laroche a été retrouvée chez 402 patients, soit 45,5% de la population. Parmi eux, il y avait en moyenne 1,7 MPI prescrit pour une médiane (Q1 ; Q3) de 1 (1,0 ; 2,0). 223 ordonnances comportaient un MPI. 109 ordonnances en comportaient deux, 54 en comportaient trois, 18 en comportaient au moins quatre. Un peu moins d'un quart des critères de la liste n'a pas été utilisé (Tableau 2). Au total, 672 MPI ont été identifiés et répartis sur 402 ordonnances. Un même médicament a pu être identifié dans plusieurs critères. En effet, une benzodiazépine à posologie élevée prescrite chez un sujet dément comptabilisait pour 2 critères (24 et 27).

Les classes de MPI les plus retrouvées sont celles des benzodiazépines à posologie élevée (19,56%) ainsi que les anticholinergiques, neuroleptiques et benzodiazépines en cas de démence (35,26%) et les antihistaminiques (10,37%).

Variable			Descriptif
NOM	Unité	Modalités	N=892
EHPAD du patient	N (%)	1	97
		2	126
		3	28
		4	85
		5	116
		6	127
		7	66
		8	98
		9	149
Sexe	N (%)	Homme	182 (20,4%)
		Femme	710 (79,6%)
Age du patient		N	892
		Moyenne \pm écart type	88,1 \pm 5,7
		Médiane (Q1, Q3)	88,0 (84,0 ; 92,0)
		Minimum Maximum	75,0 104,0
AGGIR		N	892
		Moyenne \pm écart type	2,6 \pm 1,3
		Médiane (Q1, Q3)	2,0(1,0 ;4,0)
		Minimum Maximum	0,0 6,0
ADL		N	891
		Données manquantes	1
		Moyenne \pm écart type	2,4 \pm 1,7
		Médiane (Q1, Q3)	2,0 (1,0 ; 4,0)
		Minimum Maximum	0,0 6,0
Prescription de médicament Laroche	N (%)	Non	490 (54,9)
		Oui	402 (45,1)
Nombre de médicaments Laroche prescrits		N	402
		Moyenne \pm écart type	1,7 \pm 0,9
		Médiane (Q1, Q3)	1,0 (1,0 ; 2,0)
		Minimum Maximum	0,0 5,0
Nombre de lignes de traitement de fond		N	892
		Moyenne \pm écart type	7,4 \pm 3,7
		Médiane (Q1, Q3)	7,0 (5,0 ; 10,0)
		Minimum Maximum	0,0 23,0

Tableau1 : Descriptif global de la population

51 médicaments inappropriés ont été recensés. Les 5 les plus impliqués sont l'Oxazépam (relevé 128 fois), le Zolpidem (77 fois), le Zopiclone (67 fois), l'Hydroxyzine (67 fois) et le Lorazépam (29 fois).

Critères de Laroche	Nombre	Prévalence (%)
1 - Indométacine	1	0,15
2 - Phenylbutazone	0	0
3 - Association d'au moins 2 AINS	0	0
4 - Antidépresseurs imipraminiques	13	1,93
5 - Neuroleptiques phénothiazines	9	1,34
6 - Hypnotiques anticholinergiques	5	0,74
7 - Anti-histaminiques H1	70	10,42
8 - Antispasmodiques anticholinergiques	15	2,23
9 - Association de médicaments anticholinergiques	8	1,19
10 - Benzodiazépines à longue demi-vie	27	4,02
11 - Antihypertenseurs centraux	20	2,98
12 - Inhibiteurs calciques à libération immédiate	14	2,08
13 - Réserpine	0	0
14 - Digoxine	1	0,15
15 - Disopyramide	0	0
16 - Ticlopidine	0	0
17 - Cimetidine	0	0
18 - Laxatifs stimulants	2	0,3
19 - Glipizide	2	0,3
20 - Myorelaxants non anticholinergiques	1	0,15
21 - Anticholinergiques si hypertrophie bénigne de la prostate ou rétention urinaire chronique	8	1,19
22 - Anticholinergiques si glaucome	0	0
23 - Alphabloquants si incontinence urinaire	3	0,45
24 - Anticholinergiques, neuroleptiques et benzodiazépines si démence	238	35,41
25- Anticholinergiques, antihypertenseurs centraux si constipation chronique	31	4,61
26 - Vasodilatateurs cérébraux	7	1,04
27 - Benzodiazépines à posologie élevée	132	19,64
28 - Méprobamate		
29 - Antispasmodiques anticholinergiques	4	0,60
30 - Anti-nauséeux, anti-rhinite, antitussifs, anti-vertigineux anticholinergiques	2	0,30
31 - Dipyridamole	0	0
32 - Nitrofurantoïne	0	0
33 - Association de 2 ou plus psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique	50	7,44
34 - Association anticholinergique et anticholinestérasique	9	1,34
TOTAL	672	100

Tableau 2 : Caractéristiques des MPI selon Marie Laure Laroche

B) Recherche de facteurs de risques de prescription

1) Prévalence des MPI selon l'âge du patient

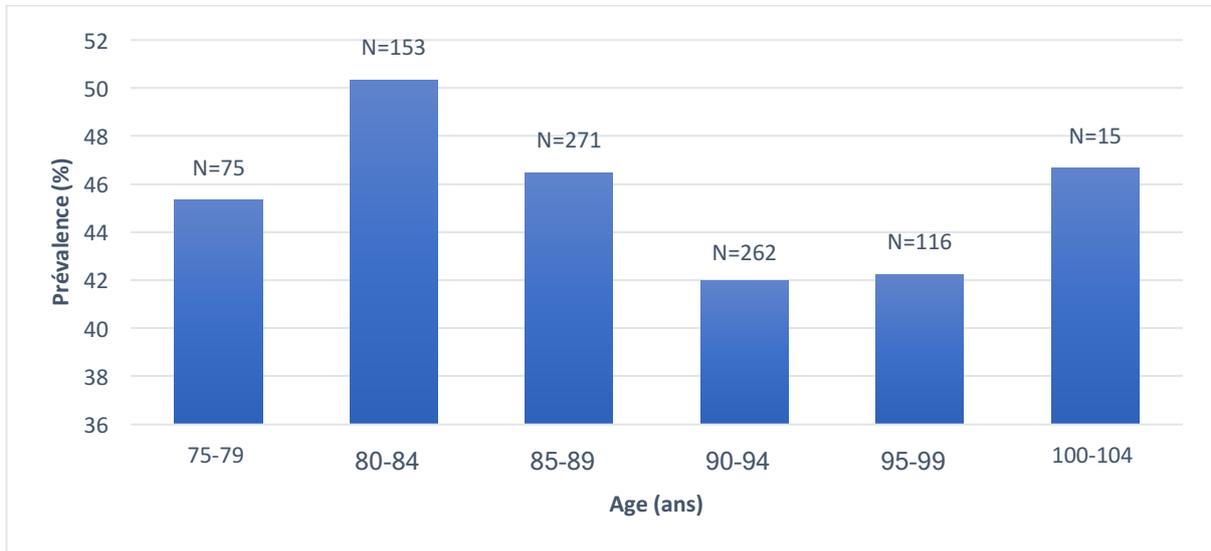


Figure 4 : Prévalence des MPI selon l'âge du patient

Estimation de l'Odds ratio				
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%		p
Age	0,989	0,966	1,012	0,34

La figure 1 représente la répartition des MPI selon l'âge du patient et semble montrer une diminution de la prévalence des MPI avec l'âge, cependant aucune différence significative n'est mise en évidence.

2) Prévalence des MPI selon le sexe

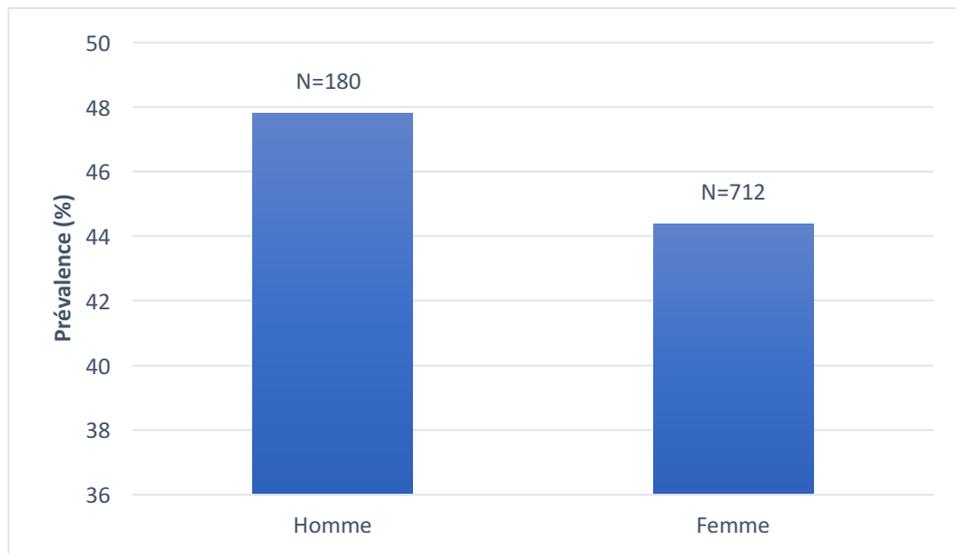


Figure 5 : Prévalence des MPI selon le sexe

Estimation de l'Odds ratio				p
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%		
Genre Homme vs Femme	1,154	0,830	1,604	0,39

La prévalence des MPI est moins importante chez les femmes (44,38%) que chez les hommes (47,8%). Cependant, aucune différence significative n'est mise en évidence.

3) Prévalence des MPI selon le GIR

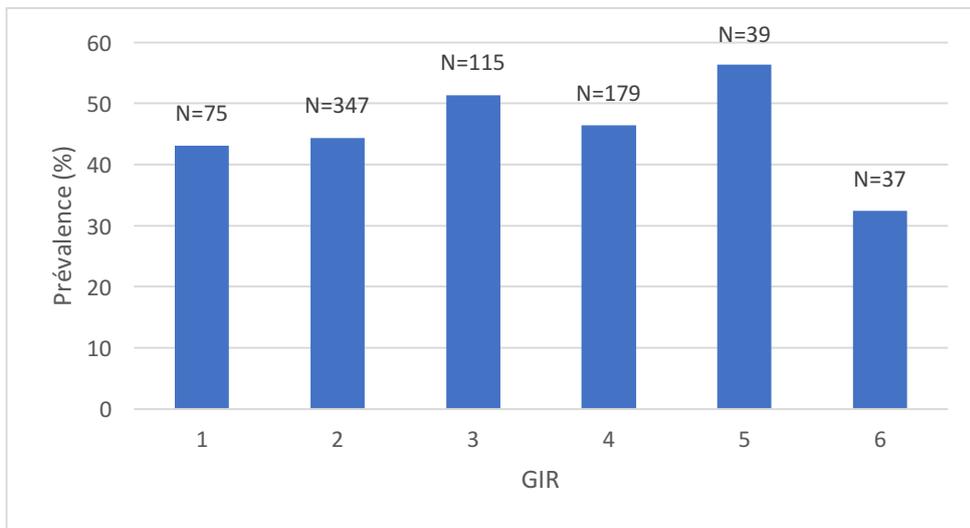


Figure 6 : Prévalence des MPI selon le GIR

Estimation de l'Odds ratio				
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%		p
AGGIR	1,015	0,919	1,120	0,77

La répartition des MPI selon le GIR est homogène et aucune différence significative n'est mise en évidence.

4) Prévalence des MPI selon l'ADL

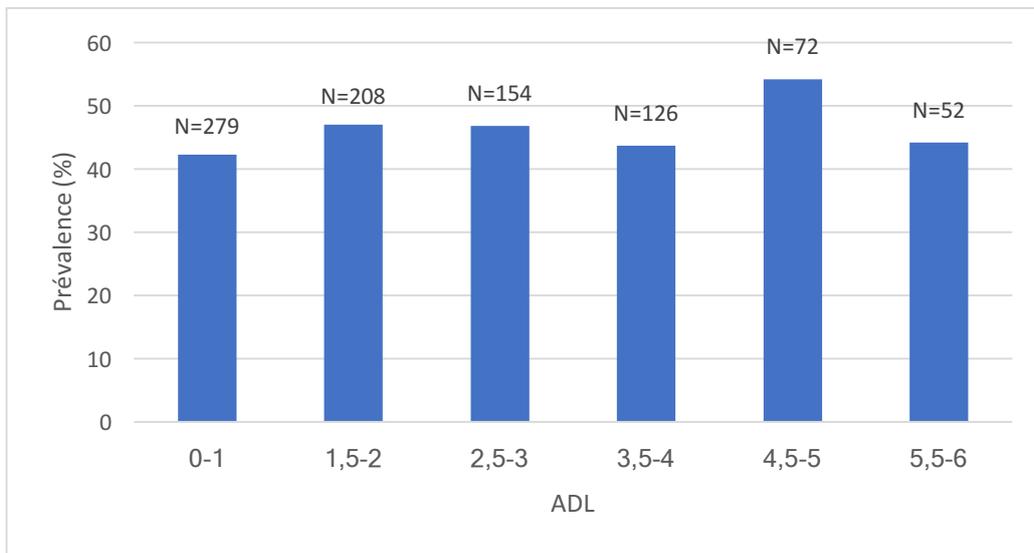


Figure 7 : Prévalence des MPI selon l'ADL

Estimation de l'Odds ratio				
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%		p
ADL	1,041	0,961	1,128	0,33

De même que pour la grille AGGIR, aucune différence significative n'est mise en évidence.

5) Prévalence des MPI selon l'EHPAD

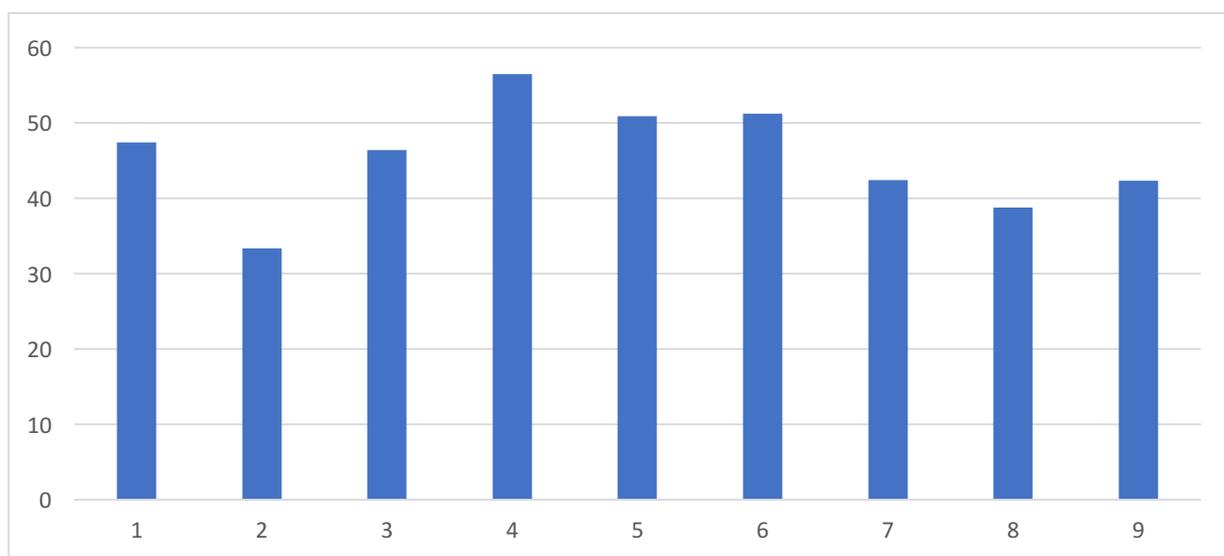


Figure 8 : Prévalence des MPI selon l'EHPAD

EHPAD	Nombre de résidents	Prévalence de prescription de MPI	Intervalle de confiance à 95%
1	97	0,474	0,374-0,574
2	126	0,333	0,255-0,422
3	28	0,464	0,293-0,669
4	85	0,565	0,453-0,665
5	116	0,508	0,417-0,599
6	127	0,511	0,436-0,611
7	66	0,424	0,305-0,552
8	98	0,387	0,291-0,484
9	149	0,422	0,348-0,512

Tableau 3 : répartition des MPI selon les EHPAD

Il semblerait y avoir un effet EHPAD dépendant. En effet, il existe une grande différence de prévalence selon l'EHPAD avec l'établissement n°2 où il y a le moins de prescriptions de MPI (p=33,33%) contrairement à l'EHPAD N°4 où la prévalence monte à 56,47%. Cependant, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs dans notre étude.

6) Prévalence des MPI selon le nombre de lignes de traitement de fond

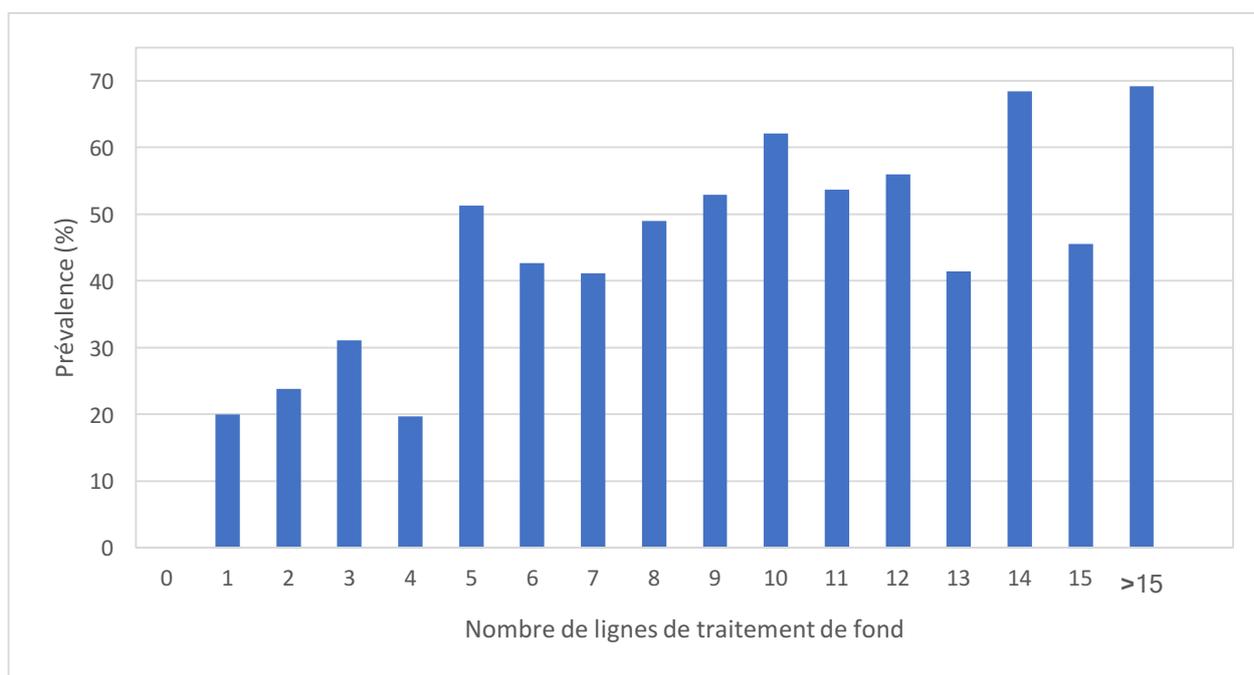


Figure 9 : Prévalence des MPI selon le nombre de lignes de traitement de fond

Estimation de l'Odds ratio				
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%		p
Ligne de traitement	1,103	1,062	1,146	<0,001

Une augmentation significative de la prévalence des MPI est mise en évidence avec l'augmentation du nombre de médicaments. Cette prévalence augmente de plus de 20% à partir de 5 médicaments par rapport aux patients ayant moins de médicaments. La courbe ROC (figure 10) (Receiver Operating Characteristics) permet d'estimer un seuil optimal de 8 médicaments à partir duquel cette prévalence augmente le plus. Ainsi, il y a deux fois plus de risque de prescription d'un MPI quand on dépasse le seuil de 8 lignes de traitement de fond.

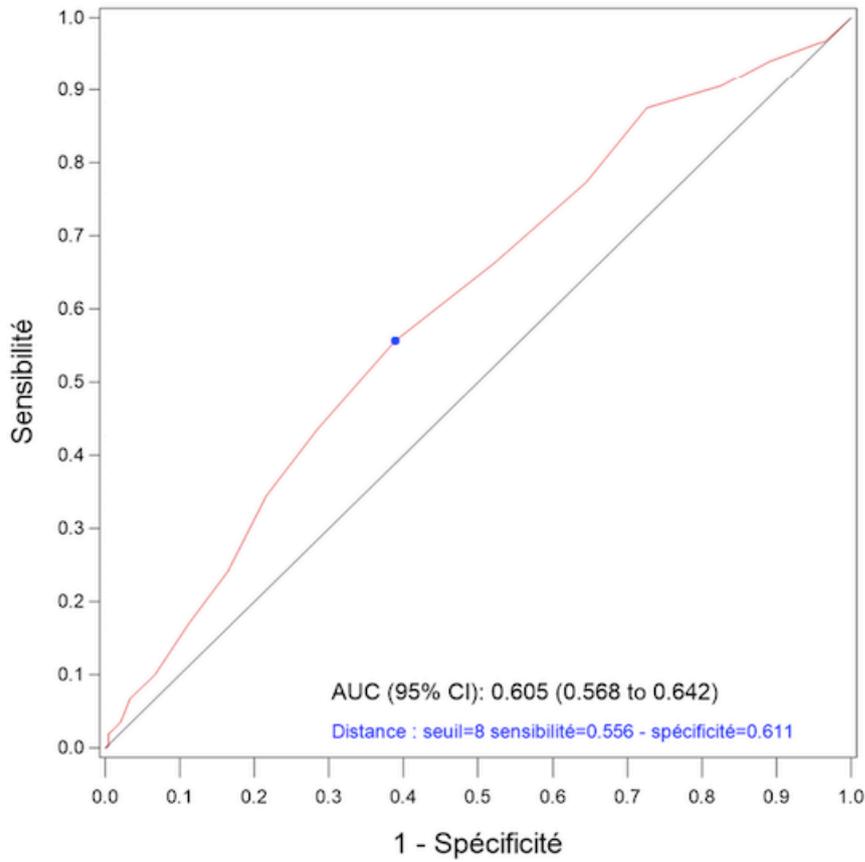


Figure 10 : Courbe de ROC : prescription de MPI – Nombre de lignes de traitement

Estimation de l'Odds ratio			
Effet	Estimation	Intervalle de confiance à 95%	
Nombre de lignes de traitement > 8 vs Nombre de lignes de traitement ≤8	1,944	1,470	2,571

DISCUSSION

Près d'un patient sur deux en EHPAD présente une prescription de PMI avec une moyenne de 1,7 MPI par patient. Les benzodiazépines sont les médicaments les plus impliqués, soit pour leur utilisation systématique chez les patients déments alors qu'ils n'ont pas à être prescrits au long cours, soit pour une association inadaptée avec d'autres médicaments ou un surdosage. Cette prévalence augmente avec la poly médication. A partir de 5 médicaments prescrits, la fréquence des MPI double. A chaque ligne de traitement supplémentaire, le risque de prescrire un MPI est majoré de 10%.

D'autres listes de MPI que celle de Laroche existent, comme les critères de Beers (12,13) aux Etats Unis ou les critères Start – STOPP (14) rédigés par une équipe irlandaise (annexe 5 et 6). Cette liste a été choisie car elle a été réalisée par un consensus d'experts français et qu'elle propose des alternatives thérapeutiques. C'est la seule contenant des médicaments commercialisés en France au moment de sa parution. Elle est donc particulièrement adaptée à la pratique française (15). Cette liste date par contre de 2007 et mériterait d'être actualisée. En effet, seulement 24 des 34 critères ont été retrouvés. Cela est expliqué car certains médicaments ont été retirés du marché depuis et d'autres ne sont que très peu prescrits. Ayant fait le choix de ne retenir que les traitements de fond pour notre étude, les critères 3 et 32 n'ont pas été retrouvés.

De nombreuses études existent sur la prévalence des MPI en EHPAD. Cela varie de 20 à 85% selon les listes utilisés et selon les pays (16–21). Aussi, une revue de la littérature de 2016 (22) étudiant la prévalence de MPI dans les EHPAD montre une prévalence moyenne de 43,2%, chiffre semblable à notre étude. En France, un

projet s'est intéressé aux MPI dans des EHPAD d'Alsace (23), la prévalence des MPI était de 74% et 56% des patients recevaient au moins 2 MPI avec une différence significative entre les EHPAD. Ces chiffres sont retrouvés avec Cool et al. (21). Cette prévalence est augmentée par rapport à notre étude car ils ont fait le choix d'utiliser la liste de Beers en plus de celle de Laroche. Nos chiffres sont par contre supérieurs à ceux de Beuscart et al (24,25) qui retrouvait 38,7% et 32,6% de MPI dans son étude des patients du Nord Pas De Calais.

L'augmentation de prévalence des MPI avec le nombre de médicaments est retrouvée majoritairement (16,17,20,26,27). Dans une revue de la littérature de 2016 (22), Morin et al montrent que le nombre de médicaments prescrits était constamment associé à l'utilisation de MPI. D'autres facteurs de risque ont été retrouvés dans d'autres études mais ne font pas l'objet de consensus. Faustino et al (26) montre une prévalence de MPI qui augmente avec le sexe féminin et l'âge de moins de 80 ans. D'autres auteurs (28,29) ont montré une diminution de la prévalence avec l'âge pendant que certains montraient le contraire comme Niwata et al (30), Lechevalier (31) ou plus récemment Cool et al (21).

Dans notre étude, nous observons une augmentation de prévalence chez les hommes par rapport aux femmes sans différence significative. La plupart des études montrent au contraire que le sexe masculin serait un facteur protecteur (26,28,31,32) sans en connaître la raison. Bierman et al a confirmé cette tendance en ajustant sur les caractéristiques démographiques et le nombre de traitements (33), une des hypothèses avancée est que les femmes seraient plus concernées par leur santé et auraient tendance à rapporter plus de symptômes que les hommes, ce qui pourrait expliquer une augmentation de la prescription de médicaments.

Nous n'avons pas montré de différence significative de MPI selon la dépendance. Nous avons utilisé les données fournies par les EHPAD, mais cette mesure de dépendance est critiquable quand d'autres données comme l'ADL permettent de mieux caractériser cette dépendance. C'est pourquoi nous avons aussi utilisé cette grille en fonction des données fournies par les EHPAD. Une augmentation de la prévalence avec la dépendance (20,27) a été montrée par certains auteurs. Un effet EHPAD est remarqué dans la cohorte sur la prévalence des MPI, une étude statistique n'a pas pu être réalisée car il aurait fallu multiplier les tests et cela serait revenu à faire 28 tests différents.

Il convient de rechercher s'il existe des facteurs protecteurs en EHPAD. Une étude française (21) de 2014 montre que sur 175 établissements du Sud-Ouest de la France, l'accès à un service de psychiatrie augmente significativement le risque de prescription de psychotropes. En revanche, le taux de médecins prescripteurs n'influence pas sur la présence de MPI. D'autres facteurs influencent la prescription de MPI en EHPAD comme la présence d'états psychiatriques actifs (27) ou le bas niveau social des villes (25).

La force de l'étude réside dans le nombre d'ordonnances de patients qui a été analysé (892), la prévalence élevée de MPI s'explique en partie par le fait d'une population institutionnalisée qui comprend plus de 53% de déments. L'étude a été réalisée par des investigateurs multiples, ce qui a pu induire des biais de renseignement. Cependant, des multiples réunions avant et pendant l'étude ont eu lieu afin d'uniformiser les données que l'on pouvait rentrer. Nous avons uniquement recherché la présence de MPI et cela n'a donc pas occasionné de biais de classement. Notre étude n'a pas non plus recherché l'impact clinique de la prescription de MPI. Une revue de la littérature de 2019 (34) a été réalisée et retrouvée 37 études. Sur ces

37 études, 27 ont démontré un lien significatif entre l'exposition aux MPI et la survenue d'au moins un évènement clinique. Cela a été étudié dans d'autres parties de ce travail.

Nous avons été en contact avec de nombreux médecins qui ne connaissaient pas la liste de Marie Laure Laroche, la plupart ont montré un intérêt lors de nos conversations. Nous n'avons pas pu rencontrer tous les médecins concernés, mais nous leur avons diffusé la liste dans leur casier. Cela pourrait permettre une diminution de la prescription de médicaments inappropriés. Cette liste est informative et l'objectif n'est pas de remettre en question chaque prescription médicale, cela peut être un signal d'alerte, de la même manière que de plus en plus de logiciels sont équipés de contrôle d'interaction médicamenteuse. Le prescripteur serait alors obligé de réévaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. Cette fonction d'alarme pourrait être intégrée aux logiciels de prescriptions médicamenteuses.

Tous les établissements ont une ou plusieurs pharmacies référentes qui doivent valider les prescriptions médicales, un pharmacien averti peut aussi alerter le médecin sur la pertinence ou non d'un traitement. Cette suggestion ne devant pas être jugée négativement par le prescripteur mais comme une aide et une collaboration. Avec le Dossier Médical Partagé instauré depuis plusieurs années, cette collaboration peut s'étendre aux patients de ville, le pharmacien ayant accès à l'ensemble du dossier médical.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude montrent la forte prévalence des prescriptions médicamenteuses inappropriées en EHPAD. Près de la moitié des sujets inclus était concernée par une situation d'overuse. Les médicaments psychotropes sont les plus retrouvés dans ces situations et la poly médication est un des principaux facteurs de risque de prescription inadaptée.

Une optimisation de la prescription est nécessaire afin de limiter le risque iatrogénique. Des stratégies de dépistage et de prévention de cette prescription inappropriée peuvent être développées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Répartition de l'offre Ehpad par région en France 2014. Disponible sur : <http://www.lesmaisonsderetraite.fr/maisons-de-retraite/repartition-de-l-offre-ehpad-par-region-en-2014-en-france.htm>
2. Enquête EHPA 2015. Disponible sur : <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1015.pdf>
3. Ferchichi S, Antoine V. [Appropriate drug prescribing in the elderly]. Rev Med Interne. Août 2004;25(8):582-90.
4. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé.
5. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. Drugs Aging. févr 1999;14(2):141-52.
6. Rapport_Politiquedu_medicament_en_EHPAD_final.pdf. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Politiquedu_medicament_en_EHPAD_final.pdf
7. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana J-M, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. Drug Saf. 2007;30(1):81-8.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 3 juill 2004;329(7456):15-9.
9. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? Oragnisation des parcours. 2014.
10. Chassin MR. Quality of Care: Time to Act. JAMA. 25 déc 1991;266(24):3472-3.
11. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. août 2007;63(8):725-31.
12. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. sept 1991;151(9):1825-32.
13. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med. 28 juill 1997;157(14):1531-6.
14. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. Age Ageing. mars 2008;37(2):138-41.

15. J.-P. Charmes a, M.-L. Laroche b, F. Bouthier a, L. Merle b. Intérêt d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie adaptée à la pratique médicale française - La revue de médecine interne, Juin 2008, p68
16. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottrell E, Heffernan M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. *Age Ageing*. janv 2013;42(1):116-20.
17. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res*. oct 2004;39(5):1257-76.
18. Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Stuart B, Zimmerman S, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. déc 2005;3(4):246-54.
19. Grace AR, Briggs R, Kieran RE, Corcoran RM, Romero-Ortuno R, Coughlan TL, et al. A comparison of beers and STOPP criteria in assessing potentially inappropriate medications in nursing home residents attending the emergency department. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):830-4.
20. Vieira de Lima TJ, Garbin CAS, Garbin AJI, Sumida DH, Saliba O. Potentially inappropriate medications used by the elderly: prevalence and risk factors in Brazilian care homes. *BMC Geriatr*. 30 mai 2013;13:52.
21. Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, et al. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e1-9.
22. Morin L, Laroche M-L, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 01 2016;17(9):862.e1-9.
23. Rousseau A, et al. Prescriptions et administrations inappropriées de médicaments dans dix établissements alsaciens d'hébergement pour personnes âgées dépendantes – France. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2016),
24. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr*. déc 2014;59(3):630-5.
25. Beuscart J-B, Genin M, Dupont C, Verloop D, Duhamel A, Defebvre M-M, et al. Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: a spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. *Age Ageing*. 01 2017;46(4):607-13.

26. Faustino CG, Martins M de A, Jacob Filho W, Faustino CG, Martins M de A, Jacob Filho W. Potentially inappropriate medication prescribed to elderly outpatients at a general medicine unit. *Einstein São Paulo*. mars 2011;9(1):18-23.
27. Prudent, Max; Parjoie, Renaud; Jolly, Damien; Dramé, Moustapha; Badr, Sarah; Novella, Jean-Luc; Mahmoudi, Rachid. Factors related to use of potentially inappropriate psychotropic drugs in 2,343 residents of 19 nursing homes. (English). *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* Sep2018 Vol 16 Issue 3 P279-285.
28. Piecoro LT, Browning SR, Prince TS, Ranz TT, Scutchfield FD. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly medicaid population. *Pharmacotherapy*. févr 2000;20(2):221-8.
29. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
30. Niwata S, Yamada Y, Ikegami N. Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatr*. 11 janv 2006;6:1.
31. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2005;60(11):813-9.
32. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med*. 9 févr 2004;164(3):305-12.
33. Bierman AS, Pugh MJV, Dhalla I, Amuan M, Fincke BG, Rosen A, et al. Sex differences in inappropriate prescribing among elderly veterans. *Am J Geriatr Pharmacother*. juin 2007;5(2):147-61.
34. Vernet N, Mouchoux C. Impact clinique de la prescription de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé *Revue de littérature*. *J Pharm Clin*. 1 mars 2019;38(1):7-23.

ANNEXES

Annexe 1 : Evaluation de la dépendance par la grille AGGIR

Groupes Iso-Ressources	Degrés de dépendance et aide adéquate
GIR 1	Fonctions intellectuelles et motrices gravement altérées : Individu en fin de vie, ou immobilisé dans un lit ou dans un fauteuil et dont les facultés mentales sont très atteinte. ➤ Nécessite une présence constante car la personne est totalement dépendante.
GIR 2	Fonctions intellectuelles <u>ou</u> motrices sérieusement altérées : Individu immobilisé mais dont les facultés intellectuelle sont intactes, ou individu pouvant se déplacer mais dont les facultés mentales sont atteintes. ➤ Nécessite la présence d'une tierce personne quasi constante.
GIR 3	Fonctions motrices altérées : Individu qui ne peut effectuer certains gestes de la vie quotidiennes (se laver, se lever, s'habiller, se coucher...) mais qui a conservé toutes ses facultés mentales. ➤ Nécessite une aide partielle mais quotidienne pour les gestes de la vie quotidienne.
GIR 4	Fonctions motrice légèrement altérées : Individus pouvant effectuer les gestes de la vie quotidienne mais qui ne peut pas se déplacer seul, ou, individu qui peut se déplacer seul mais qui ne peut effectuer certains gestes. ➤ Nécessite une aide partielle et éventuellement quotidienne selon les cas.
GIR 5	Fonctions motrice occasionnellement diminuées : Individus ayant occasionnellement les fonctions motrices diminuées. ➤ Nécessite une aide occasionnelle uniquement pour certains gestes.
GIR 6	Personnes autonomes

Tableau 110.1 Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL).

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	
Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. <i>Progress in the development of the index of ADL. Gerontologist. 1970; 10 : 20-30.</i>	

Annexe 3 : grille MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Annexe 4 : Mise à jour 2012 des médicaments de la liste de Laroche des MPI chez la personne âgée de 75 ans ou plus, établie en 2007.

	Critère / DCI	Classe thérapeutique	Spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable					
<i>Antalgiques</i>					
1	Indométacine par voie générale	AINS indolique	CHRONO INDOCID, INDO PAED, INDOCID, INDOCIN	El neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées. Prescription de 2ème intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	AINS pyrazolé	BUTAZOLIDINE, DEXTRARINE pmd	El hématologiques sévères, à éviter.	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins 2 AINS			Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'El.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>					
4	Clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Antidépresseurs imipraminiques	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, 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 2ème intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) : fluoxétine (PROZAC), citalopram (SEROPRAM), paroxétine (DEROXAT), sertraline (ZOLOFT), fluvoxamine (FLOXYFRAL), escitalopram (SEROPLEX) ; Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : venlafaxine (EFFEXOR), milnacipran (IXEL), duloxétine (CYMBALTA)
5	Chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Neuroleptiques phénothiazines	LARGACTIL, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, DECENTAN (ATU)	Effets anticholinergiques. Prescription de 2ème intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre : clozapine (LEPONEX), risperidone (RISPERDAL), olanzapine (ZYPREXA-ARKOLAMYL), amisulpride (SOLIAN), quétiapine (XEROQUUEL) ; meprobamate (EQUANIL, MEPROBAMATE)
6	Doxylamine ; alimémazine ; acéprométazine en association	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques	LIDENE, NOCTYL, DONORMYL ; THERALENE ; MEPRONIZINE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Prométhazine, méquitazine, alimémazine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine ± bétaméthasone, cyproheptadine	Anti-histaminiques H1	PHENERGAN, PRIMALAN, THERALENE, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE ± CELESTAMINE, PERIACTINE	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine (ZYRTEC, VIRLIX, ALAIRGIX...), desloratadine (AERIUS), loratadine (CLARITYNE)...
8	Oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Trospium (CERIS) ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques			Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>					

10	Bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, estazolam	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (= 20 heures)	LEXOMIL (20h), VALIUM (30-150h), LIBRAX (20-24h), LYSANXIA (30-150h), URBANYL (20h), NORDAZ (30-150h), VICTAN (77h), MOGADON (16-48h), ROHYPNOL (16-35h), TRANXENE (30-150h), NUXTALON (17h)	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Antihypertenseurs					
11	Méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine	Anti-hypertenseurs à action centrale	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSIOTENS, HYPERIUM,	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Nifédipine, nicardipine	Inhibiteurs calciques à libération immédiate	ADALATE, TENORDATE, LOXEN 20mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Autre (déplétion centrale et périphérique des stocks de catécholamines, avec levée des résistances artérielles périphériques)	TENSIONORME	Sommolence, syndrome dépressif et troubles digestifs	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
Antiarythmiques					
14	Digoxine > 0,125mg/j OU digoxine avec concentration plasmatique >1,2ng/ml	Glucoside cardiotonique	DIGOXINE NATIVELLE 0,250mg	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 > 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'EI	Digoxine ≤ 0,125 mg/j (HEMIGOXINE NATIVELLE 0,125mg) OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Antiarythmique de classe Ia, inhibiteur des canaux sodiques	ISORYTHM, RYTHMODAN	Insuffisance cardiaque et effets anticholinergiques	Amiodarone (CORDARONE), autres anti-arythmiques
Antiagrégant plaquettaire					
16	Ticlopidine		TICLID	Ei hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel (PLAVIX), aspirine (KARDEGIC, ASPIRINE...)
Médicaments gastro-intestinaux					
17	Cimétidine	Antihistaminique H2	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'IM que les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : omeprazole (MOPRAL), pantoprazole (INIPOMP, EUPANTOL), lansoprazole (LANZOR, OGAST), rabeprazole (PARIET), esomeprazole (INEXIUM) ; éventuellement autres anti-H2 (ranitidine AZANTAC RANIPLEX, famotidine PEPCIDAC PEPCIDUO, nizatidine NIZAXID) ayant moins d'IM.
18	Bisacodyl ; docusate ; huile de ricin ; picosulfate ; laxatifs anthracéniques à base de cascara, senosides, séné, bourdaine, aloès du Cap...	Laxatifs stimulants	CONTALAX, DULCOLAX ; JAMYLENE ; HUILE DE RICIN ; FRUCTINES ; FUCA, REX, TONILAX, PURSENNIDE, VALS, IDEOLAXYL, AGIOLAX, MODANE, SENOKOT, BOLDOFLORINE, DEPURATUM...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques : lactulose (DUPHALAC, LAXARON), lactitol (IMPORTAL), pentaerythritol (AUXITRANS), macrogol (FORLAX, TRANSIPEG), sorbitol (SORBITOL)

Hypoglycémisants					
19	Glipizide	Sulfamide hypoglycémiant à longue durée d'action	OZIDIA LP (état d'équilibre à 5 jours)	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire : glibenclamide (DAONIL, 4-11h), gliclazide (DIAMICRON, 12-20h), glimépiride (AMAREL, 5-8h) ; metformine (GLUCOPHAGE) ; inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : acarbose (GLUCOR), miglitol (DIABTOL) ; insuline
Autres relaxants musculaires					
20	Méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique	LUMIRELAX, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside (COLTRAMYL, MIOREL, MYOPLEGE), méphénésine (DECONTRACTYL)
En fonction de la situation clinique					
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques			Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)			Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil (EUPRESSYL, MEDIATENSYL), prazosine (ALPRESS, MINIPRESS)			Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénydyle ARTANE PARKINANE, tropatépine LEPTICUR, bipéridène AKINETON), neuroleptiques sauf olanzapine (ZYPREXA, ARKOLAMYL) et risperidone (RISPERDAL), benzodiazépines et apparentés			Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs à action centrale (critère 11)			Risque d'occlusion intestinale, hypotension orthostatique	
Critère avec une efficacité discutable					
26	Dihydroergotoxine ; dihydroergocryptine ; dihydroergocristine-raubasine ; ginkgo biloba ; ginkgo-troxeurutine ; nicergoline ; naftidrofuryl ; pentoxifylline ; piribedil ; moxisylyte ; vinburnine ; troxerutine ; vincamine-rutoside ; piracétam	Vasodilatateurs cérébraux	HYDERGINE, VASOBRAL ; ISKEDYL ; TANAKAN, TRAMISAL, GINKGOGINK, VITALOGINK ; GINKOR FORT ; SERMION ; NAFTILUX, PRAXILENE, GEVATRAN, DIACTANE ; PENTOFLEX ; TRIVASTAL ; CARLYTENE ; CERVOXAN ; RHEOFLUX, VEINAMITOL ; VINCARUTIDE ; GABACET, NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable					
Anxiolytiques, Hypnotiques					
27	Lorazépam >3mg/j, oxazépam >60mg/j, alprazolam >2mg/j, témazépam >15mg/j, clotiazépam >5mg/j, loprazolam >0,5mg/j, lormétazépam >0,5mg/j, zolpidem >5mg/j, zopiclone >3,75mg/j	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	TEMESTA >3mg/j, SERESTA >60mg/j, XANAX >2mg/j, NORMISON >15mg/j, VERATRAN >5mg/j, HAVLANE >0,5mg/j, NOCTAMIDE >0,5mg/j, STILNOX >5mg/j, IMOVANE >3,75mg/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 la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Médicaments gastro-intestinaux					
28	Méprobamate		KAOLGEAIS	Somnolence, confusion	

29	Tiémonium-colchicine, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone, diphénoxylylate-atropine	Antispasmodiques gastrointestinaux aux propriétés anticholinergiques	COLCHIMAX, SCOBUREN, SCOPODERM, LIBRAX, SPASMODEX, CEPHYL, LOMOTIL	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol (SPASFON, SOLISPASM, METEOXANE, SPASMOCALM), mébévérine (DUSPATALIN, SPASMOPRIV)
Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques					
30	Diméthylhydrinate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine	Anti-nauséeux ayant des propriétés anticholinergiques	MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX	Pas d'efficacité clairement démontrée ; syndromes anticholinergiques, confusion et sédation	Dompéridone (MOTILIAM, BIPERIDYS...)
	Diphényldramine, prométhazine, phéniramine, triprolidine, chlorphénamine	Anti-rhinite ayant des propriétés anticholinergiques	ACTIFED jour&nuit, ALGOTROPYL, PHENERGAN, FERVEX, ACTIFED rhume, HUMEX		Abstinence, sérum physiologique
	Piméthixène, prométhazine, oxoméazine, chlorphénamine	Antitussif ayant des propriétés anticholinergiques	CALMIXENE, FLUISEDAL, TUSSISEDAL, RHINATHIOL, TOPLEXIL, HUMEX, HEXAPNEUMINE		Antitussifs non opiacés, non antihistaminiques : oxéladine (PAXELADINE)
	Méclozine	Anti-vertigineux ayant des propriétés anticholinergiques	AGYRAX		Béta-histone (BETASERC, EXTOVYL, LECTIL, SERC), acétylleucine (TANGANIL)
Antiagrégant plaquettaire					
31	Dipyridamole		ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
Antimicrobien					
32	Nitrofurantoïne	Nitrofuranes	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathies périphériques, de réactions allergiques. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances.	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
Associations médicamenteuses					
33	Association de 2 ou plus de 2 psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : ≥ 2 benzodiazépines ou apparentés ; ≥ 2 neuroleptiques ; ≥ 2 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 : rivastigmine (EXELON), galantamine (REMINYL), donepezil (ARICEPT)			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

Mise à jour des spécialités sur le marché avec la base de données Theriaque (www.theriaque.org), dernière consultation le 30/01/2012

Médicaments en italique supprimés du marché entre 2007 et 2012

EI : effet indésirable ; IM : interaction médicamenteuse

Annexe 5 : liste stopp/start

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

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

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

	STOPP.v2 : médicament	& situation suivante → potentiellement Inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
DIG	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-complicqué
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
RHUMATO	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodénal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 ^{ère} ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosol)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosol
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
RESPI	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	antihistaminique 1 ^{ère} gén.	Dans tous les cas
	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH ₁ , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

Annexe 5bis : liste des critères Start

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

Annexe 6 : Liste de Beers

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

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

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antiarrhythmic drugs (Class Ia, Ic, III) Amiodarone Dofetilide Dronedarone Flecainide Ibutilide Procainamide Propafenone Quinidine Sotalol	Data suggest that rate control yields better balance of benefits and harms than rhythm control for most older adults. Amiodarone is associated with multiple toxicities, including thyroid disease, pulmonary disorders, and QT- interval prolongation	Avoid antiarrhythmic drugs as first-line treatment of atrial fibrillation	High	Strong
Disopyramide*	Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or heart failure. In general, rate control is preferred over rhythm control for atrial fibrillation	Avoid in patients with permanent atrial fibrillation or heart failure	Moderate	Strong
Digoxin > 0.125 mg/d	In heart failure, higher dosages associated with no additional benefit and may increase risk of toxicity; slow renal clearance may lead to risk of toxic effects	Avoid	Moderate	Strong
Nifedipine, immediate release*	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Spirolactone > 25 mg/d	In heart failure, the risk of hyperkalemia is higher in older adults especially if taking > 25 mg/d or taking concomitant NSAID, angiotensin converting-enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, or potassium supplement	Avoid in patients with heart failure or with a CrCl < 30 mL/min	Moderate	Strong
<i>Central nervous system</i>				
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

Table 2. (Contd.)

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Barbiturates Amobarbital* Butabarbital* Butalbital Mephobarbital* Pentobarbital* Phenobarbital Secobarbital*	High rate of physical dependence; tolerance to sleep benefits; risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Eszazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Clonazepam 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, perioperative 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
Meprobramate	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* Isosuprine*	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong
<i>Endocrine</i> Androgens Methyltestosterone* Testosterone Desiccated thyroid	Potential for cardiac problems and contraindicated in men with prostate cancer Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid unless indicated for moderate to severe hypogonadism Avoid	Moderate Low	Weak Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence that vaginal estrogens for treatment of vaginal dryness is safe and effective in women with breast cancer, especially at dosages of estradiol < 25 µg twice weekly	Avoid oral and topical patch. Topical vaginal cream: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for the management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Topical: moderate	Oral and patch: strong Topical: weak
Growth hormone	Effect on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except as hormone replacement after pituitary gland removal	High	Strong

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
<i>Gastrointestinal</i> 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
Trimethoprim	One of the least effective antiemetic drugs; can cause extrapyramidal adverse effects	Avoid	Moderate	Strong
<i>Pain</i> 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 Diffunisal 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

Table 2. (Contd.)

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

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

* Infrequently used drugs.

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

Table 3. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug–Disease or Drug–Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome

Disease or Syndrome	Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<i>Cardiovascular</i>					
Heart failure	NSAIDs and COX-2 inhibitors Nondihydropyridine CCBs (avoid only for systolic heart failure) Diltiazem Verapamil Pioglitazone, rosiglitazone Cilostazol Dronedarone	Potential to promote fluid retention and exacerbate heart failure	Avoid	NSAIDs: moderate CCBs: moderate Thiazolidinediones (glitazones): high Cilostazol: low Dronedarone: moderate	Strong
Syncope	AChEIs Peripheral alpha blockers Doxazosin Prazosin Terazosin Tertiary TCAs Chlorpromazine, thioridazine, and olanzapine	Increases risk of orthostatic hypotension or bradycardia	Avoid	Alpha blockers: high TCAs, AChEIs, and antipsychotics: moderate	AChEIs and TCAs: strong Alpha blockers and antipsychotics: weak
<i>Central nervous system</i>					
Chronic seizures or epilepsy	Bupropion Chlorpromazine Clozapine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol	Lowers seizure threshold; may be acceptable in patients with well-controlled seizures in whom alternative agents have not been effective	Avoid	Moderate	Strong
Delirium	All TCAs Anticholinergics (see Table 9 for full list) Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids H ₂ -receptor antagonist Meperidine Sedative hypnotics Thioridazine	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of inducing or worsening delirium in older adults; if discontinuing drugs used chronically, taper to avoid withdrawal symptoms	Avoid	Moderate	Strong
Dementia and cognitive impairment	Anticholinergics (see Table 9 for full list) Benzodiazepines H ₂ -receptor antagonists Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use	Avoid because of adverse CNS effects. Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia unless nonpharmacological options have failed, and patient is a threat to themselves or others. Antipsychotics are associated with an increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid	High	Strong
History of falls or fractures	Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem TCAs and selective serotonin reuptake inhibitors	Ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid anticonvulsants except for seizure disorders	High	Strong

Table 3. (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Insomnia	Oral decongestants Pseudoephedrine Phenylephrine Stimulants Amphetamine Methylphenidate Pemoline Theobromines Theophylline Caffeine	CNS stimulant effects	Avoid	Moderate	Strong
Parkinson's disease	All antipsychotics (see Table 8 for full list, except for quetiapine and clozapine) Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine	Dopamine receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms. Quetiapine and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson's disease	Avoid	Moderate	Strong
<i>Gastrointestinal</i>					
Chronic constipation	Oral antimuscarinics for urinary incontinence Darifenacin Fesoterodine Oxybutynin (oral) Solifenacin Tolterodine Trospium Nondihydropyridine CCB Diltiazem Verapamil First-generation antihistamines as single agent or part of combination products Brompheniramine (various) Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine (various) Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine (various) Diphenhydramine Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine Anticholinergics and antispasmodics (see Table 9 for full list of drugs with strong anticholinergic properties) Antipsychotics Belladonna alkaloids Clidinium-chlor diazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine Tertiary TCAs (amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, and trimipramine)	Can worsen constipation; agents for urinary incontinence: antimuscarinics overall differ in incidence of constipation; response variable; consider alternative agent if constipation develops	Avoid unless no other alternatives	For urinary incontinence: high All others: Moderate to low	Weak

Table 3. (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
History of gastric or duodenal ulcers	Aspirin (>325 mg/d) Non-COX-2 selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new or additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
<i>Kidney and urinary tract</i>					
Chronic kidney disease Stages IV and V	NSAIDs Triamterene (alone or in combination)	May increase risk of kidney injury	Avoid	NSAIDs: moderate Triamterene: low	NSAIDs: strong Triamterene: weak
Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen)	Aggravation of incontinence	Avoid in women	High	Strong
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	Inhaled anticholinergic agents Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 9 for complete list)	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Inhaled agents: strong All others: weak
Stress or mixed urinary incontinence	Alpha blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	Aggravation of incontinence	Avoid in women	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.

CCB = calcium channel blocker; AChEI = acetylcholinesterase inhibitor; CNS = central nervous system; COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; TCA = tricyclic antidepressant.

Table 4. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults

Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiac events	Lack of evidence of benefit versus risk in individuals aged ≥ 80	Use with caution in adults aged ≥ 80	Low	Weak
Dabigatran	Greater risk of bleeding than with warfarin in adults aged ≥ 75 ; lack of evidence for efficacy and safety in individuals with CrCl < 30 mL/min	Use with caution in adults aged ≥ 75 or if CrCl < 30 mL/min	Moderate	Weak
Prasugrel	Greater risk of bleeding in older adults; risk may be offset by benefit in highest-risk older adults (e.g., with prior myocardial infarction or diabetes mellitus)	Use with caution in adults aged ≥ 75	Moderate	Weak
Antipsychotics Carbamazepine Carboplatin Cisplatin Mirtazapine Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor Selective serotonin reuptake inhibitor Tricyclic antidepressants Vincristine	May exacerbate or cause syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or hyponatremia; need to monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults due to increased risk	Use with caution	Moderate	Strong
Vasodilators	May exacerbate episodes of syncope in individuals with history of syncope	Use with caution	Moderate	Weak

The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria are to improve 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.

CrCl = creatinine clearance.

AUTEUR : Nom : GIN

Prénom : Clément

Date de Soutenance : 7 Novembre 2019

Titre de la Thèse : MPI de la personne âgée selon les critères de la liste « Laroche » : analyse de prévalence et facteurs de risque de prescription en EHPAD.

Thèse - Médecine - Lille 2019

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Poly médication, EHPAD, prescription inappropriée, Laroche, facteurs de risque

Résumé :

Contexte : Actuellement en France, plus de 600 000 personnes âgées vivent en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). Il s'agit d'une population de patients polypathologiques et polymédiqués qui sont par conséquent les premiers concernés par le risque iatrogénique. Cette iatrogénie médicamenteuse est en partie évitable. Afin d'optimiser les prescriptions, une liste française a été érigée afin d'aider à la conciliation médicamenteuse. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) selon la liste de Marie Laure Laroche et d'étudier les facteurs associés à cette prescription.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle réalisée auprès de 9 EHPAD des Hauts de France. Chaque ordonnance a été analysée individuellement afin de repérer la présence d'un MPI avec la liste de Laroche.

Résultats : Parmi les 892 patients inclus, 45,5% avait au moins un MPI parmi lesquels la classe des benzodiazépines est la plus retrouvée. Cette population de patients prenait de manière significative un nombre de médicaments plus important que les résidents sans MPI, avec un nombre de médicaments plus fréquemment supérieur à 8. Il existe également d'importantes différences de prescription entre les EHPAD. Aucun autre facteur de risque (sexe, âge, dépendance) n'a été retrouvé.

Conclusion : La prévalence des MPI en EHPAD est très fréquente, et la poly médication est un des principaux facteurs de risque de prescription inadaptée. La sensibilisation des médecins prescripteurs et des pharmaciens à la problématique de la qualité de prescription chez le sujet âgé est primordiale.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur PUISIEUX François

Asseseurs :

Monsieur le Professeur ODOU Pascal

Monsieur le Docteur FAVRE Jonathan

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur DELEPLANQUE Denis