

Mise au point

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

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

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

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

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

Disponible sur Internet le 23 septembre 2008

Résumé

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

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

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

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

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

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

1. Introduction

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

* Auteur correspondant.

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

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

2. Actualités

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

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

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

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

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

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

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

3. Points forts

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

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

Tableau 1
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 [®] , 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 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, fluphénazine, propériciazine, 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, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl [®] , Noctran [®] , Mépronizine [®] , Théralène [®]	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, 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, toltérodone, 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, chlordiazépoxyde, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil [®] , Valium [®] , Novazam [®] Gé, Librax [®] , Lysanxia [®] , Urbanyl [®] , Nordaz [®] , Victan [®] , Mogadon [®] , Rohypnoï [®] , Tranxene [®] , Noctran [®] , Nuctalon [®]	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute. . .)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthyl dopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet [®] , Catapressan [®] , Physiotens [®] , Hyperium [®] , Estulic [®]	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	Adalate [®] , Loxen [®] 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Tensionorme [®]	Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif	Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Isorhythm [®] , Rythmodan [®]	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid [®]	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	Tagamet [®] , Stomédine [®]	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap. . .	Contalax [®] , Dulcolax [®] , Prépacol [®] , Jamlène [®] , Fructines [®]	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémiant</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiant à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral [®] , Ozidia LP [®]	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiant 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 cardiologique : 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, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine [®] , Capergyl [®] , Vasobral [®] , Iskédyl [®] , Ginkogink [®] , Tanakan [®] , Tramisal [®] , Sermion [®] , Praxilène [®] , Naftilux [®] , Gévatran [®] , Diactane [®] , Torental [®] , Hatial [®] , 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, Ivadal [®] > 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 de 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
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	Kaologeais [®]	Somnolence, confusion	Phloroglucinol, mébévérine
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxyde, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Viscéralgine [®] , Scopoderm [®] , Scoburen [®] , Librax [®] , Spasmodex [®] , Gélumaline [®] , Suppomaline [®] , Diarsed [®]	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>				
30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphényldramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine. . .	Aphilan [®] , Dramamine [®] , Mercalm [®] , Nausicalm [®] , Nautamine [®] , Vogalène [®] , Vogalib [®] , Plitican [®] , Agyrax [®] , Calmixene [®] , Rhinathiol [®] , Prométhazine [®] , Fluisédal [®] , Transmer [®] , Tussisédal [®] , Toplexil [®] , Fervex [®] , Actifed [®] jour et nuit, Actifed [®] rhume, Humex [®] rhume, Rhinofébral [®] . . .	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et 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)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	Asasantine [®] , Cléridium [®] , Persantine [®] , Coronarine [®] , Protangix [®]	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	Furadantine [®] , Furadoïne [®] , Microdoïne [®]	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

Tableau 1 (Suite)

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

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

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

4. Perspectives

4.1. Cette liste est adaptée à la pratique médicale française

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

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

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

4.3. Cette liste est un indicateur épidémiologique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Que penser du mot inapproprié ?

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

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

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

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt à signaler par les auteurs.

Remerciements

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

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

Références

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