



DIMINUER LE RISQUE IATROGENIQUE DE NOS PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ LE PATIENT AGE ?

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Mai 2022

Rédacteurs :

- Dr Elodie COSSET
- Dr Yves LEQUEUX
- Dr Mathieu PEUROIS

PRÉAMBULE

Chez les patients âgés les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont la première cause d'hospitalisation (environ 1 patient sur 20), bien avant les autres maladies, cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives ou malignes. Le coût des EIM dépasse celui du diabète ou de l'infarctus du myocarde.

Malgré les nombreuses recommandations et outils existants, ce constat reste le même depuis des années, pourtant beaucoup de ces effets indésirables sont potentiellement évitables.

Comment améliorer la sécurité de nos prescriptions médicamenteuses ? La prescription de médicaments aux personnes âgées est une tâche complexe. L'objectif de cette réunion n'est pas seulement d'améliorer nos connaissances mais une remise en question de nos comportements en passant d'une approche individuelle à une réflexion collective, pluri professionnelle, **via une collaboration de proximité entre médecin traitant et pharmaciens.**

Notre objectif : Partager nos expériences de démarches de prévention du risque iatrogénique et proposer des actions concrètes permettant de limiter la fréquence et la gravité des effets indésirables des médicaments.

LES SOURCES DOCUMENTAIRES

- HAS. Avis n°2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre **2017** relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - le bilan de médication, convention entre l'UNCAM et les syndicats d'officinaux. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/ac_2017_0082_cnamts_bilan_medications_cd_2017_10_04_vd.pdf
- Note méthodologique et de synthèse documentaire Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Note méthodologique polypathologie de la personne âgée \(has-sante.fr\)](http://www.has-sante.fr)
- Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? HAS. **2014** https://pprod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf
- Intérêt d'une consultation dédiée à la prévention de la iatrogénie chez la personne âgée en médecine générale ? HAS. **2013** https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/3.2_has_cs_iatro_291112_vf.pdf
- Limiter les effets indésirables des médicaments : pratique de terrain. La Rev Prescrire. Sept **2021** ; 41 ;455 ;
- Questionner sa pratique : vers plus de sobriété médicamenteuse chez les personnes âgées. La Rev Prescrire. Oct. **2021**. 1 ;
- La déprescription médicamenteuse, un acte médical de salubrité publique. Médecine. Novembre **2017** ; <https://www.jle.com/download/med-310912-36933-la-deprescription-medicamenteuse-un-acte-medical-de-salubrite-publique-191318-u.pdf>
- Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Guide de pratique clinique. Le Médecin de famille canadien Vol 63: mai **2017** ; <http://www.cfp.ca/content/cfp/63/5/e253.full.pdf> ,
- Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez les personnes âgées. HAS. **2014** ; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_675707/ameliorer-la-prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-tres-age-pmsa
- Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. La Revue Prescrire. **2017** ;

- M.-L. Laroche et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La Revue de médecine interne. 30 ; 2009 ; 592-601. <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/20222/liste-de-laroche-2009.pdf>
- STOPP&START : Détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. **STOPP&START**
- Prescrire ! oui, mais aussi savoir déprescrire. La rev ; prescrire ; avril 2013 ;33 ;354 ;
- Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Le Méd.famille canaden.2017. <http://www.cfp.ca/content/cfp/63/5/e253.full.pdf>
- Règles d'or pour prescrire des médicaments aux aînés. Le Médecin du Québec, volume 45, numéro 12, décembre 2010 <https://lemedecinduquebec.org/Media/108410/063-066info-comprim%C3%A91210.pdf>

Sites internet consultés :

- Agence Nationale Sécurité Médicament www.ansm.sante.fr
- Base de données Thériaque www.theriaque.org
- BIP31.fr (CRPV Toulouse) ; <http://www.bip31.fr/bips.php>
- Liste des médicaments écrasables. Omedit Normandie. Actualisée janv.2018 <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27335/medicaments-ecrasables-mise-a-jour-de-2019.pdf>

QUELQUES GRANDS PRINCIPES DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET ÂGE (patient de plus de 65 ans avec comorbidités, ou de plus de 75 ans)

Devant tout nouveau symptôme, posez-vous la question « un accident iatrogénique (réflexe iatrogénique) ». Un principe utile : « dernier médicament introduit, premier suspect ».

Un principe fondamental chez le sujet âgé : « START Low and GO Slow ». Respecter le principe de la titration, en dehors des indications d'urgence. La majorité des traitements ne sont pas validés dans la population âgée.

AVANT DE PRESCRIRE OU DE RENOUELLER UNE ORDONNANCE

Vérifier si le dossier comprend les éléments nécessaires pour limiter les risques iatrogéniques :

- Les fonctions supérieures ont été évaluées (IADL 4 items, Codex...)
- L'existence ou l'absence d'antécédent de chute est notée dans le dossier
- La fonction rénale a été évaluée: MDRD (ou CKD-EPI) datant de moins de 1 an dans le dossier
- Le poids est noté ? Si perte de poids > ou = 10% en 6 mois ou IMC < 21, une albuminémie est prescrite (si < 30 g/l = dénutrition sévère).

Adapter la posologie des médicaments en tenant compte des paramètres physiologiques et/ou pathologiques du patient : fonction rénale, hépatique, IMC (albuminémie si dénutrition).

Interroger votre patient sur l'observance de son traitement : « Avez-vous parfois du mal à prendre certains de vos médicaments ? Lesquels? Quand cela vous est arrivé quelles en étaient les raisons ? Le nombre de prises quotidiennes, la peur des effets secondaires ? »

Une prescription « sûre » est, avant tout, celle qui est comprise par le patient. C'est la condition indispensable à une observance correcte !

Assurez-vous que la galénique est adaptée : couper ou écraser un comprimé, ouvrir une gélule n'est pas toujours sans risque (toxicité, modification de l'absorption à l'origine d'un sous ou surdosage).

Pour en savoir plus :

Liste des médicaments écrasables publiée par l'OMEDIT Normandie (actualisée 2019) est utile pour répondre à cette question. <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27335/medicaments-ecrasables-mise-a-jour-de-2019.pdf>

LES PRINCIPALES SITUATIONS A RISQUE DE IATROGENIE

1/- La **polymédication**, si elle est souvent justifiée chez les seniors, ce n'est pas une fatalité et elle peut être contrôlée. La déprescription c'est dès la prescription, après c'est difficile ! En effet, elle modifie l'équilibre relationnel entre le patient et le médecin. Si la prescription d'un médicament instaure une relation de « quasi-dépendance » du patient pour son médecin, et la déprescription casse ce rapport.

Une relation de confiance entre le patient et son médecin est indispensable :

1. Evaluer avec le patient la possibilité d'arrêter ces médicaments : "Plus de 90% des patients sont disposés à arrêter un médicament si leur médecin le dit" (Journal de l'American Geriatrics Society)
2. Planifier l'arrêt des médicaments. La diminution progressive des posologies est indispensable pour diminuer les risques de symptômes de sevrage et pour détecter précocement la réapparition de signes cliniques pouvant faire discuter l'éventuelle reprise des médicaments

Pour en savoir plus:

- Le site www.deprescribing.org algorithmes de déprescription fondés sur des données probantes. Chaque algorithme fournit un résumé d'une page de ses directives de déprescription <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>
- Quels médicaments déprescrire en priorité chez le sujet âgé ? Pharmacovigilance Centre-Val de Loire http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4674/7451/7715.pdf

Vérifier pour chaque prescription ou renouvellement : « On ne renouvelle pas une ordonnance, on la réévalue ! »

- La pertinence actuelle de chaque médicament pour ce patient :
 - l'indication est documentée dans le dossier, les comorbidités évolutives,
 - les objectifs thérapeutiques toujours d'actualité ! l'espérance de vie, peuvent amener à les réviser (par ex : bisphosphonates pour une ostéoporose chez patient grabataire, un IPP au long cours en l'absence de preuve endoscopique récente, ou un antidépresseur pour une dépression ancienne non réévaluée... (overuse),
- Vérifier si la posologie est adaptée aux objectifs thérapeutiques (underuse) avant de changer de traitement
- L'absence de contre-indication, le respect de l'AMM,
- La galénique est adaptée
- L'absence de médicament « inappropriés » (misuse) dont le bénéfice/risque est défavorable. La liste des médicaments « Apimed » permet d'identifier le code couleur de chaque molécule : code « ROUGE » pour Les médicaments inappropriés chez la personne âgée.
- L'absence d'associations médicamenteuses « à risque ».

2/- Eviter les médicaments associant deux (ou plus) principes actifs. Un des arguments souvent évoqué en faveur de ces combinaisons fixes concerne l'amélioration de l'observance. En réalité, en réduisant le nombre de prises médicamenteuses, elle favorise au contraire la sur-prescription. Trop souvent, le nom commercial de ces médicaments fait oublier au prescripteur les principes actifs composant le médicament. La prescription pertinente est celle qui se voit, celle qui ne cache pas son nom !

Les écueils avec ces combinaisons commerciales sont multiples :

- addition des risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ;
- manquant de souplesse : difficile d'adapter leur posologie chez le sujet (très) âgé.
- risque de confusion en raison de doses variables de principes actifs selon les présentations.

3/ - Attention aux interactions médicamenteuses : 3 niveaux de contrainte ;

- Contre-indication : caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée
- Association déconseillée : doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
- Précaution d'emploi : C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées les recommandations, notamment en début de traitement. En pratique : posologie initiale faible, surveillance accrue (clinique, biologique, ECG).

Rechercher les associations à risque, par ex :

- Dérivés nitrés + hypotenseurs → hypoTA +++ (recherche hypoTA orthostatique)
- Neuroleptiques ou neuroleptiques cachés (métoclopramide...) + anxiolytiques, hypnotiques → potentialisation risque hypoTA, sédation importante, chutes, sd extrapyramidal
- IEC ou ARA2 + HBPM + diurétiques épargneurs K⁺ → majoration insuffisance rénale, hyperkaliémie
-

Pour en savoir plus :

- *Thesaurus des interactions médicamenteuses. ANSM.2020.*
<file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>

4/ - Attention aux médicaments "à risque"

Les **médicaments à marge thérapeutique étroite** : Anticoagulants oraux ; lithium ; digoxine ; théophylline ; antiépileptiques ; levothyroxine, colchicine.

Les **médicaments allongeant l'intervalle QT**: On parle de QTc long si > à 450 ms chez l'homme et > à 460 ms chez la femme. Cette anomalie expose au risque de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointes, fibrillation ventriculaire), responsables de syncope et de mort subite. Le risque est significatif lorsque le **QTc est > à 500 ms** et/ou en cas de facteurs prédisposant dont les plus fréquents sont : l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, une bradycardie.

De nombreux médicaments sont susceptibles d'allonger le QT et la connaissance de cette donnée ECG est importante à connaître avant de prescrire et pour la surveillance du traitement. En cas de valeurs limites un avis cardiologique est recommandé.

Pour en savoir plus :

- *Liste des médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long* :
http://www.cardiogen.aphp.fr/upload/liste_medicaments_qtl_11_01_08.pdf
- *Comment mesurer le QT ? Dr P.Taboulet* <https://www.youtube.com/watch?v=wiBrcqISB-Q&feature=youtu.be>

5/ - Les **médicaments anticholinergiques** (ou atropiniques) : De nombreux médicaments ont des effets anticholinergiques : antiparkinsoniens, dans l'incontinence urinaire, bronchodilatateurs, antitussifs, imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques classe1, hypnotiques, neuroleptiques, antiémétiques...).

Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des anticholinergiques. Le risque principal étant les troubles cognitifs (syndrome démentiel, confusion, agitation, fatigue, somnolence).

A prendre en compte également les risques d'hypotension orthostatique, vertiges, hyperthermie, tachycardie, vision trouble, sécheresse oculaire et buccal (devant une xérostomie, toujours évoquer une étiologie médicamenteuse), glaucome, constipation, troubles urinaire voire rétention d'urine.

Ces médicaments sont classés sur « l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques », de 1 à 3 selon la sévérité de leur effet.

- niveau 1 (potentiel anticholinergique faible, risque faible, 1 point);
- niveau 2 (effet anticholinergique moyen, risque modéré, 2 points);
- niveau 3 (potentiel anticholinergique élevé, risque majeur, 3 points).

Le risque anticholinergique doit être calculé comme la somme des classements affectés pour chacun des médicaments pris par le patient. Plus le score « global » est élevé, plus le risque est important.

Pour en savoir plus :

- *Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. 2012*
<http://gerontoprevention.free.fr/articles/Anticholinergiques.pdf>
- *Liste de 99 médicaments anticholinergiques potentiellement risqués pour les aînés (Mise à jour 2018)* <http://www.psychomedia.qc.ca/medicaments/2011-07-09/liste-medicaments-anticholinergiques-risques-pour-les-personnes-agees>

Médecins généralistes et pharmaciens d'un même territoire sont concernés par la prévention du risque iatrogénique. Mieux travailler ensemble en passant d'une approche individuelle à une réflexion partagée à partir de nos expériences personnelles :

Nous pouvons :

- Echanger sur nos compétences spécifiques, nos difficultés quotidiennes, nos attentes respectives en termes de communication : sur quels sujets ? à quels moments ? en utilisant quels modes de communication ?
- Réfléchir sur les situations cliniques que vous avez identifiées comme à risque accru de iatrogénie médicamenteuses. Par ex : polymédication, médicaments « inappropriés » Quelle a été votre prise en charge, les freins et les difficultés rencontrées ?
- Proposer ensemble des actions concrètes permettant de limiter la fréquence et la gravité des effets indésirables des médicaments.

ANNEXE 1

Dossier pédagogique

Séquence 1 : Représentation et communication

En partant de vos expériences personnelles :

- Définissez les compétences spécifiques et les compétences communes des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes :
- Quelles sont vos attentes respectives en termes de communication : sur quels sujets ? à quels moments ? en utilisant quels modes de communication ?

Séquence 2 : A partir de votre pratique, lister les situations cliniques complexes à risque accru d'effets indésirables. Quelles problématiques ?

Par exemple :

- 1/ La polymédication,
- 2/ - Les médicaments « inappropriés » car bénéfice / risque suffisamment défavorable pour être considérés comme non indispensables.
- 3/ - Les associations médicamenteuses « dangereuses »
- 4/ - Un état de « fragilité » tels que : une insuffisance rénale et/ou hépatique, une dénutrition, des troubles cognitifs, du comportement ou de l'humeur, des antécédents de chutes, des troubles de la vision, un isolement social ou un mauvais accès au système de soins...

Séquence 3 : Pour chaque situation clinique, proposer ensemble des solutions concrètes et faisables à mettre en œuvre.

Par exemple :

- 1/- L'observance du traitement :
 - ➔ Regrouper les traitements par pathologie,
 - ➔ Marquer systématiquement sur les conditionnements des génériques le DC du médicament,
 - ➔ Evaluer l'observance pour certains traitements à risque (par ex :AVK, AOD, diurétique, BZD, neuroleptiques),
 - ➔
- 3/ - Les associations « dangereuses » :
 - ➔ Créer des « red flag » pour les principales associations à risque,
 - ➔
- 4/ - Les médicaments « inappropriés » :
 - ➔ Vérifier le « code couleur » de chaque médicament via l'application mobile de la liste des médicaments « Apimed », <https://www.apimed.fr/>
 - ➔

ANNEXE 2

Les démarches d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par le pharmacien

Sources :

- Société Française de pharmacie clinique. Guide d'entretien. Version 2018.
- Société Française de pharmacie clinique. Préconisations pour la pratique des bilans partagés de médication. SFPC; 2017
- HAS. Avis n°2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - bilan de médication partagé

1. Le bilan de médication partagé (BMP) : recueil et analyse par le pharmacien des difficultés éventuelles en lien avec son traitement médicamenteux auxquelles un patient polymédiqué et âgé est confrontée.

- Ce recueil est transmis au MG
- Le MG peut prescrire un BMP

Le bilan de médication s'adresse aux patients âgés de 65 ans et plus polymédiqués, ayant au moins cinq molécules prescrites pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à 6 mois (ALD et hors ALD inclus). Il se définit par une analyse complète des traitements du patient réalisée après son accord lors d'un entretien structuré par le pharmacien avec le patient.

Une synthèse de ce bilan est envoyée au médecin généraliste qui décide d'effectuer ou non des modifications de prescription.

Ses objectifs sont la diminution de la iatrogénie médicamenteuse via une collaboration médecin/pharmacien, l'amélioration de l'adhésion du patient à son traitement en répondant à ses interrogations, ses besoins.

Cet outil pertinent via une collaboration médecin-pharmacien reste peu réalisé par les pharmaciens et peu connu des médecins généralistes depuis sa création en 2018.

Un exemple de BMP: Mme B, 88 ans vient renouveler son traitement habituel:

- Metformine 500 :1 matin, midi et soir
- Bi-preterax (Périndopril-Indapamide) 10/2.5 : 1 le matin
- Néбиволол 5 : 1 le matin
- Amlodipine 5 : 1 le matin
- Allopurinol 200 : 1 le matin
- Paracétamol 1 G : 2/j
- Paracétamol/tramadol 325/37.5 : 1 soir

Au cours de l'entretien de recueil

- La patiente rapporte ses sensations de vertiges et d'instabilité +céphalées
- L'automesure tensionnelle réalisée avec un protocole standard à l'aide d'un appareil à poignet donne un résultat moyen de 161/95
- Les résultats biologiques montrent une glycémie à jeun de 0,95 G/L, une hémoglobine glyquée de 6,89%, le DFG est mesuré à 38 ml/mn ou 40 ml/mn selon les formules
- La patiente ne s'auto-médie pas

Analyse du traitement par le pharmacien

- Le DFG mesuré indique une insuffisance rénale modérée (stade 3 B)

- Le Bi-preterax 10/2,5 mg est contre-indiqué pour une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/mn
- Le RCP indique dans ce cas des doses maximales pour Allopurinol à 100 mg/j et pour la metformine 1000mg/j
- On note l'addition des effets inotropes – de l'association amlodipine/nébivolol

Conclusions du pharmacien

- Refaire une série d'auto-mesures tensionnelles en utilisant un appareil à brassard plus fiable
- Il semble possible, étant donné l'Hb glyquée mesurée par rapport aux cibles des recommandations d'abaisser la dose de metformine à 500 mg 2 fois/j
- Il est souhaitable de limiter la prise d'allopurinol à 100 mg/j si le bilan le permet
- L'état rénal indique une contre-indication formelle à la prise de bi-préterax justifiant un changement de traitement. Il pourrait s'agir d'un ARA II accompagné d'un thiazidique si l'uricémie est bien contrôlée

2. La dispensation protocolisée à l'officine: le protocole est écrit au sein d'un exercice coordonné (MSP, CPTS...). Le délégant est le MG, les délégués sont les IDE ou les pharmaciens

4 protocoles nationaux autorisés au 9 septembre 2020 :

- Renouvellement du traitement de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière
- Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans
- Prise en charge de l'odynophagie
- Prise en charge de l'éruption cutanée vésiculeuse prurigineuse chez l'enfant de 12 mois à 12 ans

Chaque protocole définit de manière réglementaire :

- les critères cliniques d'inclusion et d'exclusion
- les modalités pratiques de réalisation (réalisation d'un TROD, examen de la peau...)
- les objectifs du protocole en accord avec le médecin délégant (délivrance d'un anti-histaminique, d'un antibiotique...)
- les modalités de formation du professionnel délégué (cas cliniques, photos, vidéos, règles de prescription, jeux de rôle...)

Chaque protocole de dispensation fait l'objet d'une réévaluation régulière et d'une déclaration des évènements indésirables.

ANNEXE 3

LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS « INAPPROPRIÉS », chez les sujets âgés de plus de 65 ans avec comorbidités ou de plus de 75 ans.

Les médicaments cités ci-dessous sont les molécules de la liste des médicaments APIMED/FFGQ (actualisée 2021) classées « ROUGE » (bénéfice/risque défavorable) par le groupe de travail.

ANTALGIQUES

LES AINS et COXIBS

Tous les AINS, (acide acétylsalicylique à dose antalgique, Ibuprofène compris). En particulier **Diclofénac (VOLTARENE®), Piroxicam (FELDENE®), Kétoprofène (PROFENID®, gel inclus) :**

Risque rénal, majoré si associé à IEC, ARA2, diurétiques ou en cas de déshydratation (canicule, vomissements, diarrhée), d'insuffisance cardiaque ou de sténose des artères rénales.

Interaction avec AVK.

Risque digestif : ulcères, perforations, hémorragie digestive ;

Risque thrombotique artériel (infarctus du myocarde...). Pour l'ibuprofène, ce risque existe pour de fortes doses (≥ 2400 mg/jour) ;

Risque de complications suppuratives au cours d'infections bactériennes (dentaires, pneumopathies).

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier le Paracétamol dont le profil d'effets indésirables est plus favorable. Seul un surdosage (> 4 g/jour) expose à un risque de toxicité hépatique grave, dont les patients doivent être informés*

LES ANTALGIQUES PALIER 2

Tous ont une balance bénéfices/risques défavorable surtout chez le sujet âgé : effets indésirables secondaires aux propriétés opioïdes : neurologiques (altérations de la conscience, convulsions), psychiatriques (confusions et hallucinations), gastro-intestinaux.

Risque anticholinergique (score 1) ; surtout en cas d'association à d'autres anticholinergiques (par ex : ISRS, IRSA, MAO, antidépresseurs tricycliques, mirtazapine...)

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier le paracétamol (3g/24 h) et si nécessaire, associer un morphinique (oxycodone ou sulfate de morphine). Débuter la dose la plus faible d'une forme à LI. afin de minimiser l'incidence des effets indésirables.

LES ANTALGIQUES PALIER 3

En instauration de traitement, éviter les dispositifs transcutanés ou sublingual : **Fentanyl patch (DUROGESIC®, ACTIQ®)** : diffusion aléatoire, non adaptés en instauration de traitement.

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier l'oxycodone (OXYNORM®) ou le sulfate de morphine à libération immédiate (ACTISKENAN®). Débuter la dose la plus faible, toutes les 4 à 6 h. afin de minimiser l'incidence des effets indésirables, et relais par la forme retard (OXYCONTIN LP® ; SKENAN LP®) selon les modalités de titration des morphiniques

ANTALGIQUE HORS PALIER

Néfopam (ACUPAN®) : anticholinergique (score 2) et risque de réactions d'hypersensibilité parfois graves (chocs anaphylactiques, oedème de Quincke...), d'atteintes hépatiques, d'un risque accru d'hypoglycémie, d'abus et de dépendance de par son effet dopaminergique. L'insuffisance rénale

chez la personne âgée exposée à une accumulation. Ne pas utiliser la forme injectable souvent par voie orale (hors AMM, risque de mésusage)

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier oxycodone, ou sulfate de morphine à libération immédiate.

DOULEURS NEUROPATHIQUES

Clonazépam (RIVOTRIL®) : la seule indication retenue est l'épilepsie et la prescription initiale est réservée aux pédiatres et neurologues. L'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont en effet pas établies dans le traitement de la douleur (notamment céphalées, douleurs osseuses, neuropathiques), ni dans les troubles du sommeil.

Carbamazépine (TEGRETOL®) : **anticholinergique (score 2)**, non évalué dans cette indication, risque d'hyponatrémie.

Imipraminiques : Amitriptyline (LAROXYL® ; ELAVIL®) ; Clomipramine (ANAFRANIL®) ; Imipramine (TOFRANIL®) : anticholinergique (score 3) et effets cardiaques sévères (poussée TA, \nearrow QT avec risque torsade de pointe, surtout en cas de surdose ou associations à d'autres médicaments \nearrow QT).

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier IRSNa (Duloxétine ou Valaféxine) ; Gabapentine (NEURONTIN®) et les traitements locaux : lidocaïne en compresse imprégnée (VERSATIS®).

En 2^{ème} ligne ; Prégabaline (LYRICA®), Tramadol (100 à 400mg/j) ou asso IRSNa/gabapentinoïdes

CARDIOVASCULAIRE

ANTI-ARYTHMIQUES CLASSE I

Flécaïnone (FLECAÏNE®), Propafénone (RYTHMOL®) ; Quinidine / Quinine / Cinchonine / Cinchonidine (QUINIMAX®) ; Disopyramide (RYTHMODAN®, ISORYTHME®) ; Hydroquinidine (SERECOR®) ;

Cibenzoline (EXECOR®) : anticholinergique (score 1) et risque de troubles du rythme, décompensation cardiaque, majorés en cas d'associations avec bêtabloquants, ou antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol).

AUTRES ANTARYTHMIQUES

Dronédarone (MULTAQ®) : moins efficace que l'amiodarone avec les mêmes risques d'évènements indésirables graves pulmonaires, hépatiques et cardiaques

Glucoside cardiotonique (DIGOXINE®, HEMIGOXINE®) : Marge thérapeutique étroite. Les personnes âgées sont plus sensibles à l'action de la digoxine. Nécessité d'une surveillance étroite de la digoxinémie. Risques importants si $>$ à 1,2 ng/ml de troubles du rythme : BAV, hyperexcitabilité ventriculaire, tachycardies atriales (flutter, tachysystolie, fibrillation auriculaire), majorés en cas d'hypokaliémie.

EN 1^{ère} INTENTION : β bloquant instauré prudemment chez des patients stabilisés (période dite de titration). L'objectif est le ralentissement de la fréquence cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque chronique, préférer un β bloquant cardiosélectif : bisoprolol (CARDENSIEL®), carvedilol (KREDEX®), métoprolol (SELOKEN®), nébivolol (TEMERIT®).

En cas de CI aux β bloquant : un inhibiteur calcique bradycardisant (anti arythmique classe IV) : vérapamil (ISOPTINE®), diltiazem (TILDIEM®).

Les bêtabloquants sont les seuls anti-arythmiques qui diminuent significativement la mortalité subite de l'insuffisance cardiaque chronique.

ANTI AGREGANTS PLAQUETTAIRES (AAP)

Ticlopidine (TICLID®): Effets indésirables, d'ordre hématologique ou hémorragique. Les atteintes hématologiques sont essentiellement des atteintes de la lignée blanche (neutropénies sévères, agranulocytoses).

Dipyridamole (CLERIDIUM®, PERSANTINE®) : efficacité moins évaluée que l'aspirine et risque d'hypotension orthostatique, à l'origine de chûtes en raison d'un effet vasodilatateur.

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier l'aspirine à faible dose (75 mg/j.), en respectant les indications et les durées de traitement recommandées. Les plus forts dosages n'ayant pas d'efficacité supérieure mais entraînant beaucoup plus d'hémorragies gastro-intestinales.

ANTIHYPERTENSEURS

Centraux :

Prazosine (MINIPRESS®, ALPRESS®) ; Bendrofluméthiazide/réserpine (TENSIONORME®) ; Rilménidine (HYPERIUM®) , Alpha-méthyl dopa (ALDOMET®), Clonidine (CATAPRESSAN®), Moxonidine (PHYSIOTENS®) : Risque d'hypotension orthostatique, bradycardie, effets sédatifs et pas d'efficacité démontrée sur la diminution des complications et de la mortalité cardiovasculaire.

Alphabloquants :

Urapidil (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®) : majoration du risque d'hypotension orthostatique chez le sujet âgé, en particulier en cas d'association avec d'autres antihypertenseurs, ou dérivés nitrés, ou neuroleptiques. Risque de dysurie, rétention d'urines. Pas d'efficacité démontrée sur la diminution des complications et de la mortalité cardiovasculaire.

Inhibiteurs calcique :

Dihydropyridines à libération immédiate **Nicardipine (LOXEN 20®) ; Nifédipine (ADALATE®)** : risque important d'hypotension orthostatique et accidents coronaires ou cérébraux.

EN 1^{ère} INTENTION : Privilégier un médicament appartenant aux 5 classes suivantes: diurétique thiazidique (non associé), IEC, ARA2, antagoniste calcique, ou bêtabloquant (moins efficaces en prévention d'un AVC).

ANTI ANGOREUX

Dérivés nitrés au long cours doivent être évités chez les malades stables. Ils augmentent le risque d'hypotension orthostatique:

Nicorandil (ADANCOR®; IKOREL®) : Risque d'EI graves : hypotension, hyperkaliémie sévère, ulcérations gastro-intestinales, oculaires et cutanéomuqueuses. Les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou AINS, ou corticoïdes, présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales.

Trimétazidine (VASTAREL®) : efficacité non démontrée dans l'angor et risques d'effets indésirables sévères ; syndrome parkinsoniens, hallucinations, thrombopénie.

Ivabradine (PROCOLARAN®) : augmentation statistiquement significative du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal.

EN 1^{ère} INTENTION : dans l'angor stable, privilégier un β -bloquant ou ICa dihydropyridine (AMLOR[®], FLODIL[®], LERCAN[®]) si la fréquence cardiaque est basse ou en cas d'intolérance/contre-indication au β -bloquant.

En 2^{ème} ligne un dispositif transdermique de trinitrine

FIBRATES

Fénofibrate (SECALIP[®], LIPANTHYL[®]), Benzafibrate (BEFIZAL[®]), Ciprofibrate (LIPANOR[®]) : Nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses. Risques cutanés, rénal, hématologiques, sans efficacité prouvée en termes de diminution du risque CV.

EN 1^{ère} INTENTION: Si un fibrate est indiqué, le gemfibrozil (LIPUR[®]) est à privilégier sous surveillance de la fonction rénale et des CPK. C'est le seul à avoir prouvé une (petite) efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, sans action prouvée sur la mortalité totale.

RHUMATOLOGIE

MEDICAMENTS DE LA GOUTTE

Tiémonium/ Opium / Colchicine (COLCHIMAX[®]) : anticholinergique (score 1), risque de masquer l'apparition d'une diarrhée, premier signe de surdosage de la colchicine, avec en plus les effets indésirables de la colchicine (leuconéutropénie potentiellement grave), majorés en cas d'insuffisance rénale ou en cas d'association avec de nombreux médicaments (antifongiques azolés, amiodarone, diltiazem, vérapamil...)

EN 1^{ère} INTENTION: En aigue, privilégier la Colchicine à dose faible ou un corticoïde (30mg/j) en cure courte.

Fébuxostat (ADENURIC[®]), inhibiteur non purinique de la xanthine oxidase, antigoutteux pour un risque de réactions d'hypersensibilité graves incluant syndromes de Stevens-Johnson et chocs anaphylactiques aigus et pas d'efficacité supérieure à la référence, l'allopurinol.

EN 1^{ère} INTENTION: En traitement de fond, privilégier l'allopurinol (on ne traite pas une hyperuricémie asymptomatique).

MYORELAXANTS

Méphénésine (DECONTRACTYL[®]), à l'efficacité mal établie et aux risques connus de choc anaphylactique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Thiocolchicoside (COLTRAMYL[®]) : un dérivé de la colchicine, sans efficacité démontrée et risques de réactions d'hypersensibilité.

Méthocarbamol (LUMIRELAX[®]) : Toxicité hépatique. Interactions sévères avec les inhibiteurs calciques. Risque d'hypotension artérielle.

ANTI ARTHROSIQUES

Glucosamide (VOLTAFLEX[®]) : angioedème, néphropathie interstitielle aiguë, agranulocytose, Chondroïtine, insaponifiable de soja (PIASCLEDINE[®]), pour une absence d'efficacité démontrée.

AUTRES

Quinine (HEXAQUINE®, OKIMUS®) : médicaments déremboursés mais parfois prescrits dans le traitement des crampes musculaires. Risque immunoallergique (pancytopenie, thrombopénie, choc anaphylactique, hépatite).

ENDOCRINOLOGIE

ANTIDIABETIQUES

Les sulfamides hypoglycémiants à demi-vie longue :

- **Glibenclamide (DAONIL® GLUCOPHAGE®)** ou **le glimepiride (AMAREL®)**, du fait d'un risque accru d'hypoglycémie sévère : glicazide, glipizide.

Les inhibiteurs de la DPP4 :

- **Sitagliptine (JANUVIA®)**, **Vildagliptine (GALVUS®)**, **Saxagliptine (ONGLYZA®)**.

Les incrétinomimétiques :

- **Exénatide (BYETTA®)**, **Liraglutide (VICTOZA®)**, **Dulaglutide**.

Nombreux effets indésirables : réactions d'hypersensibilité, atteintes cutanées ou infectieuses mais aussi pancréatites graves voire de cancers du pancréas), sont à prendre en compte dans le rapport bénéfices/risques de ces molécules: Rapport bénéfice /risque défavorable, pas d'étude > 75 ans

EN 1^{ère} INTENTION: Metformine avec une posologie adaptée selon la fonction rénale (2g/j maxi si DFG 59 à 45 et 500, et 1g/j maxi si DFG 44 à 30=

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, ajout :

-**IDPP4** plutôt qu'un sulfamide du fait de l'absence de risque hypoglycémique. Privilégier la **Sitagliptine (JANUVIA®)** qui a démontré une absence de risque vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire.

-ou **Insuline basale** (chez le sujet fragile).

HORMONES ANTIDIURETIQUES

Desmopressine (MINIRINMELT®) : CI chez patients de plus de 65 ans dans l'indication nycturie, risque d'hyponatrémie.

GASTRO-ENTEROLOGIE

ANTIACIDES ET PANSEMENT GASTRO-INTESTINAUX

Aluminium phosphate (PHOSPHALUGEL®), **aluminium et magnésium (MOXYDAR®, XOLAAM®)** : fortement dosé en aluminium, risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale (encéphalopathie aluminique). Constipation sévère chez les sujets âgés et alités.

Diosmectite (SMECTA®) : impact important sur la biodisponibilité de nombreux médicaments, notamment en cancérologie (pouvoir couvrant sur l'ensemble de la muqueuse digestive),

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier l'alginat de sodium (GAVISCON®).

ANTIULCEREUX

Anti sécrétoires anti H1 : Cimétidine (TAGAMET®, STOMEDINE®) : **anticholinergique (score 1)** fréquentes interactions médicamenteuses et effets indésirables (surtout si insuffisance rénale) : bradycardie, pancréatite, diarrhée, hépatite, choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Anti sécrétoires anti H2 : Ranitidine (AZANTAC®, RANIPLEX®) : anticholinergique (score 1) et risque hématologiques (leucopénie, thrombopénie). Nombreuses interactions médicamenteuses.

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier un IPP en respectant la durée en fonction des indications, du fait du risque iatrogène d'un traitement au long cours.

Un traitement IPP au long cours n'est pas justifié

- En l'absence de preuve endoscopique récente
- Pour la prévention des hémorragies digestives des AAP, chez des patients sans facteur de risque et sans recherche d'helicobacter pylori,

du fait d'effets indésirables émergents : hyponatrémie, hypochlorhydrie, majoration du risque fracturaire, insuffisance rénale, colonisation chronique à Clostridium difficile, pneumopathie... Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte chez un sujet polymédiqué (ex : avec le clopidogrel, citalopram, la digoxine, des antifongiques azolés, ibrutinib, pazopanib, vitamine B12)

Pour en savoir plus

- Guide de pratique clinique Canadien. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons : <http://www.cfp.ca/content/cfp/63/5/e253.full.pdf>
- Les IPP chez la personne âgée. Omedit Centre. 2017 http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7118.pdf

ANTI EMETIQUES

Métopizamide (VOGALENE®), Domperidone (MOTILIUM®, PERIDYS®), Métoclopramide (PRIMPERAN®). Des neuroleptiques « cachés ». Risques cardiaques rares mais graves. Ils peuvent provoquer dès la première prise des dystonies aiguës, torticolis spasmodiques, trismus, crises oculogyres, spasmes faciaux. Risques disproportionnés par rapport aux symptômes traités et à leur faible efficacité.

Scopolamine (SCOPODERM®) : effet anticholinergique sévère (score 3)

EN 1^{ère} INTENTION: Dans les rares situations où un antiémétique semble justifié (cancérologie, troubles de la migraine), mieux vaut choisir le *métoclopramide* (Primpéran®), qui expose aussi à des accidents cardiaques graves, mais dont l'efficacité est démontrée sur les nausées et vomissements : à utiliser à la plus faible dose possible, sous surveillance rapprochée avec prise en compte des interactions.

ANTI DIARHEIQUE

Lopéramide (IMODIUM®) : anticholinergique (score 1) et allongement de l'intervalle QT, majoré en cas de surdosage et/ou d'associations avec un autres médicaments allongeant QT..

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier en 1^{ère} intention le racécadotril (TIORFAN®) ou le diosmectite (SMECTA)

LAXATIFS

Laxatifs stimulants à base de bisacodyl (CONTALAX®, DULCOLAX®), de picosulfate (CITRAFLEET, FRUCTINE®), anthracéniques à base d'huile de paraffine (LUBENTYL), de cascara, séné, aloès (MODANE®, IDEOLAXYL®).

Une utilisation prolongée peut entraîner une colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, une hypokaliémie; une "dépendance" qui nécessite d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage.

EN 1^{ère} INTENTION: Quand des mesures diététiques ne suffisent pas privilégier : ispaghul (TRANSILANE®), tartrate acide de potassium (EDUCTYL®), les laxatifs de lest (NORMACOL®), les laxatifs osmotiques (DUPHALAC®, TRANSIPEG®, MOVICOL®, FORLAX®), ou très ponctuellement d'autres laxatifs lubrifiants, voire stimulants par voie rectale (MICROLAX®).

ANTIBIOTIQUES

Moxifloxacin (ISILOX®) : fluoroquinolone sans supériorité par rapport aux autres et risques d'effets indésirables graves: troubles du rythme, rénaux, neuropsychiques, syndrome de Lyell, hépatites graves.

PEFLACINE monodose®, dans les infections urinaires, en accord avec la commission de la Transparence, en raison de l'augmentation de la résistance du gonocoque, d'une résistance croisée avec les autres FQ et d'un plus grand risque de ruptures tendineuses.

Nitrofurantoine (FURADENTINE®, FURADOÏNE®) : à réserver en dernière intention à cause de ses effets indésirables : résistances, pneumopathies...

Gentamicine : Néphrotoxicité et ototoxicité.

Sulfaméthoxazole-triméthoprime (BACTRIM®) : Risques cutanés et hématologiques et nombreuses interactions médicamenteuses. Il existe avec le triméthoprime un plus grand risque de lésion rénale aiguë et d'hyperkaliémie qu'avec les autres antibiotiques utilisés dans les infections urinaires

NEURO-PSYCHOTROPES

ANTIDEPRESSEURS

IRS : paroxétine anticholinergique (score 3)

IRS-NA (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline): **Milnacipran (IXEL®);**

Venlafaxine (EFFEXOR®): anticholinergique (score 1) ; **Duloxétine (CYMBALTA®)**. Effets indésirables noradrénergiques, notamment cardiaques (poussée tensionnelle ou hypotension, allongement QT) mais aussi risque de réactions d'hypersensibilité et d'atteintes hépatiques (Venlafaxine)... associés aux effets atropiniques des IRS (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)

IMIPRAMINIQUES (tricyclique) : **Amitriptyline (LAROXYL® ; ELAVIL®) ; Clomipramine (ANAFRANIL®) ; Imipramine TOFRANIL®) ; Trimipramine (SURMONTIL®) ; Doxépine (PROTHIADEN®) ; Dosulépine (LUDIOMIL®) ; Amoxapine (DEFANYL®)** : effets **anticholinergiques** (score 3) et effets cardiaques sévères (poussée TA, ↑QT avec risque torsade de pointe, surtout en cas de surdose ou associations à d'autres médicaments ↑QT).

IMAO (sélectifs ou non) : Moclobémide (MOCLAMINE®) : CI en cas d'HTA, nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses

AUTRES

Tianeptine (STABLON®) : risques hépatiques (hépatite parfois sévère), symptômes extrapyramidaux, confusion, hallucinations. Elle est désormais soumise à la réglementation des stupéfiants : ordonnance sécurisée ; durée de prescription limitée à 28 jours ; chevauchement interdit. Sa prescription doit être rigoureusement évaluée chez les patients ayant des facteurs de risque de dépendance.

Agomélatine (VALDOXAN®): agoniste des récepteurs mélatoninergiques, dont l'action antidépressive reste non établie à ce jour, est associé un risque hépatique.

Le **Millepertuis (MILDAC®, PROSOFT®)** : puissant inducteur enzymatique, source d'interactions médicamenteuses multiples, en particulier tous les anticholinergiques.

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier la miansérine ou un IRS, à dose progressivement croissante, SAUF le citalopram (SEROPRAM®) ou l'escitalopram (SEROPLEX®), du fait du risque d'allongement du QT. Ne pas associer avec un autre anticholinergique (ex : Tramadol)

En 2^{ème} intention : un IRS-NA.

ANXIOLYTIQUES

BENZOPIAZEPINES (BZD) à ½ vie longue (> à 20h.) : **anticholinergique (score 1)** Bromazépam (LEXOMIL[®]) – ½ vie 20h ; Clobazam** (URBANYL[®]) – ½ vie 2 h ; Clorazépate dipotassique** (TRANXENE[®]) – ½ vie 30-150h ; Diazépam** (VALIUM[®]) – ½ vie 32-47h ; Loflazépate (VICTAN[®]) – ½ vie 77h ; Lorazépam (TEMESTA[®]) – ½ vie 20h ; Nordazépam** (NORDAZ[®]) – ½ vie 30-150h ; Prazépam** (LYSANXIA[®]) – ½ vie 30-150h

***Métabolite actif*

Effets sédatifs, altérations cognitives.

AUTRES :

Etifoxine (STRESAM[®]), mal évalué et nombreux effets indésirables : réactions d'hypersensibilité graves (Stevens-Johnson ou Lyell) ; hépatite.

Hydroxyzine (ATARAX[®]) : **anticholinergique**. Contre-indiqué chez les patients présentant un allongement de QT ou un facteur de risque d'allongement de QT : pathologie cardiovasculaire, antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, hypokaliémie, bradycardie significative ou association avec un médicament allongeant le QT.

EN 1^{ère} INTENTION : L'oxazépam (Séresta[®]) représente souvent le meilleur choix car sa demi-vie est raisonnable (8 h.) et que, surtout, étant en fin de chaîne métabolique, il ne se dégrade pas en molécules actives.

En 2^{ème} intention : Alprazolam (XANAX[®]), pas de métabolite actif mais **anticholinergique (score 1)** et ½ vie 10-20h.

La prescription est limitée à 12 semaines.

Certains antidépresseurs ont une indication dans l'anxiété généralisée (1^{er} choix : IRS)

HYPNOTIQUES

Aucun médicament n'est indiqué dans le traitement de l'insomnie chronique. **Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire** : il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves.

Doxylamine (DONORMYL[®]), **anticholinergique (score 3)**

Anthistaminique H1 (cf chapitre « antiH1 »)

BZD à ½ vie longue (cf chapitre « anxiolytiques »)

Miancérine[®], Mirtazapine (NORSET[®]) ne sont pas indiquées dans l'insomnie primaire (majoration du risque d'hypotension orthostatique)

EN 1^{ère} INTENTION : un hypnotique BZD ou apparenté à ½ vie courte.

Zolpidem (STILNOX[®]) qui a la ½ vie la plus courte (2,4 h.), sur ordonnance sécurisée, ou Zopiclone (IMOVANE[®]), cp sécables, durée de vie 5h., sur ordonnance simple

A la plus faible dose efficace, pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum, non renouvelable sans réévaluation médicale du bénéfice/risque.

En 2^{ème} intention : BZD à ½ vie courte, sans métabolite actif (par ex. L'oxazépam (Séresta[®]), pour une durée limitée à 4 semaines.

NEUROLEPTIQUES (antipsychotiques)

L'utilisation prolongée produit une diminution irréversible des fonctions cognitives et une dépendance. Les EI sont fréquents : **anticholinergiques** (effet négatifs sur la cognition), syndromes extra pyramidaux, convulsions, troubles de la régulation thermique, thrombose veineuse, troubles compulsifs... Ils augmentent la mortalité par des mécanismes variés : troubles du rythme ventriculaires (allongement QT), hypotension orthostatique (chutes, rhabdomyolyse).

BENZAMIDES : Amisulpride (SOLIAN®), Sulpiride (DOGMATIL®), Tiapride (TIAPRIDAL®) ;

BUTYROPHERONES : Pipampérone (DIPIPERON®), Halopéridol (HALDOL®)

PHENOTHIAZINES : Chlorpromazine (LARGACTIL®), Cyamémazine (TERCIAN®), Lévomépromazine (NOZINAN®).

DIAZEPINES et OXAZEPINES : Clozapine (LEPONEX®), Loxapine (LOXAPAC®), Olanzapine (ZYPREXA®), Dapoxétine (PRILIGY®)

AUTRES : Rispéridone (RISPERDAL®) ; Zuclopthéxol (CLOPIXOL®). Aripiprazole (ABILIFY®), Pimozide (ORAP®),

EN 1^{ère} INTENTION: à doses progressives et sur une période courte

-En cas d'agitation sévère avec anxiété prédominante, privilégier une benzodiazépine d'action rapide et demi-vie courte : Alprazolam (XANAX®), Oxazépam (Séresta®), clotiazépam

-En cas d'agitation associée à un syndrome confusionnel: privilégier un neuroleptique non phénothiazine : Rispéridone (RISPERDAL®), Olanzapine (ZYPREXA®), Tiapride (TIAPRIDAL®) ; Halopéridol (HALDOL) qui ont un effet moindre sur la vigilance

ANTIPARKINSONNIEN

AGONISTES DOPAMINERGIQUES : Pramipéxole (SIFROL®) , Ropinirole (REQUIP®) , rotigotine (NEUPRO®), Piribédil (TRIVASTAL®), sauf sur les formes tremblantes, Apomorphine (APOKINON®)

Nombreux effets indésirables : nausées-vomissements, hypotension, somnolence, troubles psychiatriques (confusion, agitation), troubles compulsifs plus fréquents qu'avec L-dopa (jeux pathologiques, boulimie, achats compulsifs, hypersexualité) et nombreuses interactions médicamenteuses

Les agonistes dopaminergiques ergotés : Bromocriptine (PARLODEL®) ; Lisuride (DOPERGINE®) ont les mêmes effets indésirables avec de plus un risque de fibrose (rare mais grave).

ANTICHOLINERGIQUES : Bipéridène (AKINETON LP®), trihexiphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®), tropatépine (LEPTICURE®) (**action anticholinergique moindre : score 3**)

IMAO-B (inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B) : RASAGILINE® ; Sélégiline (DEPRENYL®).

Ils réduisent la dégradation centrale et périphérique de la L-dopa : risque de syndrome confusionnel.

INHIBITEURS de la COMT : Entacapone (COMTAN®), Tolcapone (TASMAR®). Associés à la L-dopa. Ils réduisent la dégradation périphérique de la L-dopa et améliorent sa biodisponibilité et prolongent son effet. Nombreuses interactions médicamenteuses. Les EI les plus fréquents : nausées et dyskinésies qui nécessitent une réduction concomitante des posologies de L-dopa.

EN 1^{ère} INTENTION: privilégier la L-dopa (MODOPAR®). L'ascension posologique doit être progressive, jusqu'à l'obtention d'une efficacité suffisante, avec une tolérance satisfaisante.

ANTISPASTIQUES

Dantrolène (DANTRIUM®) : Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiparalysies, aux parapalysies et à la sclérose en plaques. Risque d'hépatotoxicité, simple élévation des transaminases, mais aussi hépatite cytolytique.

BACLOFENE® : myorelaxant à action centrale, indiqué pour réduire les contractions musculaires involontaires au cours de maladies neurologiques. Toxicité respiratoire et rénale, vertiges, chutes. Nombreuses interactions médicamenteuses (imipramiques, antihypertenseurs, levodopa, dépresseurs système nerveux central).

ANTICHOLINESTERASIQUES

Utilisés dans la **maladie d'Alzheimer** : donezepil (ARICEPT), rivastigmine (EXELON), galantamine (REMYNIL), mémantine (EBIXA). Bénéfice / risque défavorable. Suppression de l'AMM en aout 2018 (SMR faible et ASMR V).

ANTI EPILEPTIQUES

Phénobarbital (GARDENAL®) : inducteur enzymatique susceptible de réduire l'efficacité de certains médicaments par accélération progressive du métabolisme. Nombreuses interactions médicamenteuses ;

Primidone (MYSOLINE®) : En partie métabolisée en phénobarbital, avec les mêmes effets indésirables ;

Clonazépam (RIVOTRIL®) : la prescription initiale est réservée aux pédiatres et neurologues ;

Phénytoïne (DI-HYDAN®) : réaction d'hypersensibilité (Stevens-Johnson), hypertrophie gingival. Marge thérapeutique étroite nécessitant dosages plasmatiques réguliers. Inducteur enzymatique il diminue l'efficacité de nombreux médicaments. Par ailleurs de nombreux médicaments diminuent son efficacité ;

Topiramate (EPITOMAX®) : acidose métabolique, myopies aiguës, glaucome à angle étroit, amaigrissement.

Le risque hématologique est commun à tous les antis épileptiques : NFS avant traitement et surveillance en cours de traitement.

EN 1^{ère} INTENTION : Acide valproïque (DEPAKINE®) ou Lamotrigine (LAMICTAL®).

En 2^{ème} intention : le choix se fait au cas par cas entre carbamazépine (TEGRETOL®), prégabaline (LYRICA®), gabapentine (NEURONTIN®), levétiracétam (KEPRA®), oxycarbazépine (TRILEPTAL®).

PNEUMOLOGIE / ALLERGOLOGIE/ORL

ASTHME / BPCO

Théophylline LP (EUPHYLLINE®) : marge thérapeutique étroite, faible efficacité dans le traitement de l'asthme continu (**effet anticholinergique léger : score 1**)

Ipratropium (ATROVENT®, BRONCHODUAL®, COMBIVENT®), Oxitiopium (TERSIGAT), Tioprium (SPIRIVA®) : (**effet anticholinergique léger : score 1**)

EN 1^{ère} INTENTION : Béta-2 agonistes

ANTI HISTAMINIQUES H1

Métiquazine (PRIMALAN), Aliménazine (THERALENE®) ; (**effet anticholinergique léger : score 1**)

Hydroxyzine (ATARAX®), Prométhazine (PHENERGAN®) ; (**effet anticholinergique léger : score 3**)

EN 1^{ère} INTENTION : antihistaminiques H2 : cétirizine (ZYRTEC®), loratadine (CLARYTINE®), desloratadine (AERIUS®)

DECONGESTIONANTS DE LA SPHERE ORL

Naphazoline (DERINOX), Ephédrine (RHINO SULFURYL®) ; Oxymétazoline (ATURGYL®, DETURGYLONE®, PERNAZENE®) ; Ipratropium (ATROVENT sol.nasale®).

Pseudoéphédrine (ACTIFED®) et toutes ses versions dans le cadre des « gammes ombrelles » : produits ayant, sous le même nom de spécialité, des composants variables), dont certains ne sont pas anodins. **FERVEX®, HUMEX®, DOLIRHUME®, NUROFEN RHUME®, RHUMAGRIP®, RHINOREFLEX®**

Sympathomimétiques alpha-adrénergiques vasoconstricteur. Risque de poussée hypertensive. Contre indiqué en cas d'antécédents d'AVC ou de facteurs de risque vasculaire. Nombreux EI : troubles urinaires surtout chez le sujet âgé (dysurie, rétention d'urines), troubles du comportement, insomnie, agitation, hallucinations

Associé à un antihistaminique (tripolidine) pour certains ou au paracétamol, avec un risque de toxicité hépatique en cas de mésusage

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

ANTITUSSIFS

Dextrométorphane (TUSSIDANE®), pholcodine (BIOCALYPTOL), Codéine : Opiacés d'action centrale, risque de somnolence, confusion, hallucinations . Nombreuses interactions médicamenteuses (IMAO, paroxétine, fluoxétine, sélégiline, quinidine),

Chlorphénamine (HEXAPNEUMINE®), oxomémazine (TOPLEXIL®), prométhazine (TUSSISEDAL®) :

effets anticholinergiques

Mucolytiques : **Acétylcystéine (EXOMUC, MUCOMYST, HUMEX) ; Ambroxol ; Hélicidine ; Bromhénine (BISOLVON®) :** risques de réaction d'hypersensibilité (anaphylactiques ou réactions cutanées), rares mais graves.

ANTIVERTIGINEUX

Betahistine (SERC®) : doit être utilisée avec prudence chez le sujet âgé Il n'y a pas de donnée disponible chez le patient insuffisant rénal ou hépatique. Chez les asthmatiques, il nécessite une surveillance particulière (risque de bronchoconstriction).

Chez les patients ayant un antécédent d'ulcère gastroduodéal, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement. SMR faible dans son indication : traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire (vertiges vestibulaires ou de maladie de Ménière).

La bétahistine ne constitue pas le traitement adapté du vertige paroxystique bénin, ni de vertiges en relation avec une affection du système nerveux central.

Flunarizine (SIBELIUM®) et oxétorone (NOCERTONE®) : neuroleptiques cachés, peu efficaces et risques d'effets extrapyramidaux, cardiaques et de prise de poids importantes.

EN 1 ^{ère} INTENTION : acétyl leucine (TANGUANIL®)

URO-GENITAL

ALPHA BLOQUANT : **Alfuzosine chlorydrate (XATRAL®), Tamsulosine (JOSIR®, OMIX®), Doxazosine (ZOXAN®), Térézoline (HYTRINE®), Silodosine (UROREC) :** risque hypotension orthostatique (surtout en cas d'association avec des médicaments hypotenseurs) et risque d'aggravation de l'incontinence.

ANTICHOLINERGIQUES : **Oxybutynine (DITROPAN®, DRIPTANE®) ; toltérodine (DETRUSITOL), solifénacine (VESICARE®) chlorure de trospium (CERIS®), Fésotérodine (TOVIAZ®) :** bénéfique/risque défavorable **en raison de leur effets anticholinergiques (score 3) :** troubles cognitifs (ou leur majoration) et neuropsychiatriques (confusion) et rétention aigue d'urines, surtout pour l'oxybutynine qui passe la barrière hémato-encéphalique.

<u>Hypertrophie bénigne prostate</u>

1 ^{ère} intention : phytothérapie : Pigéum africanum cortex (TADENAN®) ; Sénénoa repens (PERMIXON®)
--

2^{ème} intention : alphabloquant (si pas de facteurs de risque d'hypotension orthostatique) ou inhibiteur 5 alpha réductase : dutastéride (AVODART), finastéride (CHIBRO-PROSCAR)

Hyperactivité vésicale (urgenterie) : il n'existe pas d'autre traitement médicamenteux que les anticholinergiques. Privilégier ceux qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique : trospium (CERIS[®]), Fésotérodine (TOVIAZ[®]), à faible dose et ré évaluation régulière des fonctions cognitive et d'une rétention urinaire silencieuse (globe vésical)