

Analyse critique de la liste STOPP version 2, outil de détection d'une prescription inappropriée chez une personne âgée : version complète

INTRODUCTION

Comme nous l'avons (plus largement) expliqué dans un précédent numéro du *FormulR/info* (n°3 de septembre 2014), il existe différentes listes de critères explicites de médicaments soit à généralement éviter chez les personnes âgées en raison de leur manque d'efficacité ou d'un risque accru d'effets indésirables, soit à ne pas oublier de prescrire au vu de leur intérêt potentiel. Dans ces deux domaines, la liste STOPP version 2 et la liste START version 2, font l'objet d'un grand intérêt en Belgique. Comme nous le mentionnions dans le *FormulR/info* de septembre 2014, ces listes reposent sur des consensus final d'experts (processus Delphi après une recherche dans la littérature) et il reste important d'en évaluer la fiabilité et l'applicabilité lors d'une analyse critique suivant une méthodologie mieux validée en médecine factuelle (voir description dans le

Formulaire de soins aux Personnes Agées).

Nous publions ici, notre analyse de la liste *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* (STOPP) version 2, critères d'une prescription potentiellement inappropriée chez les personnes âgées.

Les critères STOPP sont classés suivant le système physiologique.

Pour chaque item, nous avons analysé les références données par les auteurs, références auxquelles nous avons confronté nos propres références, issues de notre mise à jour continue pour le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

Pour chaque item de la liste, vous trouverez :

- l'exposé de l'item (traduction par nos soins) tel que formulé par les auteurs, les références données par les auteurs ;

- le commentaire de la rédaction de Farmaka à propos de cet item, avec, si nécessaires d'autres références (plus récentes) ;
- une appréciation est finalement donnée sur l'utilité/applicabilité de l'item tel que formulé, sur son niveau de preuve, sur le fait qu'il s'agit éventuellement aussi du respect du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice scientifique) du médicament.

N.B.

1. Les médicaments non commercialisés en Belgique (sous forme de spécialité ou de préparation magistrale) ont été ôtés des listes.
2. Nous parlons de « preuves fortes » en présence de résultats issus d'au moins une étude randomisée ou une méta-analyse de bonne qualité méthodologique. Pour les effets indésirables, des études concordantes sur des populations très importantes constituent également une preuve forte.

Il est potentiellement inapproprié de prescrire et d'utiliser les médicaments suivants chez les patients âgés d'au moins 65 ans.

Section A : Indication des médicaments

A1 Tout médicament prescrit sans indication clinique fondée sur des preuves.
No references (self-evident)

A2 Tout médicament prescrit au-delà de la durée recommandée, si la durée du traitement est bien définie.
No references (self-evident)

A3 Toute double prescription de médicaments d'une même classe thérapeutique par exemple simultanément 2 AINS, ISRS, diurétiques de l'anse, IEC ou anticoagulants ; il faut évaluer l'optimisation une monothérapie avec une seule classe de médicaments avant d'envisager un nouveau médicament¹⁻³.

1. Olsson J, Bergman A, Carlsten A, Oké T, et al. Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. Clin Drug Investig 2010;30:289-300.

2. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, et al. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. Ann Pharmacother 2009;43:36-44.

3. Laurier C, Moride Y, Kennedy WA. Health survey data on potentially inappropriate geriatric drug use. Ann Pharmacother 2002;36:404-9.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Les références sont celles d'enquêtes en Suède, aux USA, au Québec.

Le principe d'évaluer l'efficacité d'une monothérapie avant de passer à une polythérapie peut être qualifié de « bonne pratique médicale ».

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Preuves de faible niveau.

Item de bonne pratique (consensus professionnel fort).

Section B : Système cardiovasculaire

B1 Digoxine en cas d'insuffisance cardiaque avec une fonction systolique ventriculaire normale : pas de preuve nette d'un bénéfice^{1,2}.

1. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.

2. Cheng JW, Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:233-49.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Il est préférable de parler d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée plutôt que de normale.

Dans cette indication (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée), contrairement à la situation d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, nous ne disposons de preuve d'efficacité valide pour aucun médicament¹.

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Recommandation de Bonne Pratique: Insuffisance cardiaque. *Domus Medica SSMG* 2011.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide et utile : absence de preuve d'intérêt et absence de recommandation fondée sur des preuves valides (RCTs, méta-analyses) dans les guides de pratique.

B2 Vérapamil ou diltiazem en cas d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV : risque d'aggraver l'insuffisance cardiaque^{1,2}.

1. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004;164:709-20.

2. Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43:171-96.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

La recommandation belge concernant l'Insuffisance cardiaque¹ reprend une liste plus détaillée de médicaments contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Cette liste est issue d'une référence plus ancienne². La recommandation insiste, e.a. sur le danger des antagonistes calciques non vasosélectifs (vérapamil, diltiazem). Elle mentionne qu'un risque peut également être présent avec l'amlodipine³.

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Recommandation de Bonne Pratique : Insuffisance cardiaque. *Domus Medica SSMG* 2011.

2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. Clinical guideline 95, 2007.

3. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022-31.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (faisceau de preuves d'études d'observation et de connaissances pharmacologiques à propos des effets indésirables) et utile ; la liste pourrait être étendue à d'autres médicaments en cas d'insuffisance cardiaque.

B3 Bêta-bloquant en association avec le vérapamil ou le diltiazem : risque de bloc auriculoventriculaire^{1,2}.

1. Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. Angiology 1995; 46: 517-9.

2. Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, Ben-Ami H. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 556-9.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Cette interaction entre ces deux classes de médicaments est bien décrite dans les RCPs des différents médicaments concernés et n'est pas propre aux personnes âgées.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (faisceau de preuves) et utile.

B4 Bêta-bloquant en cas de bradycardie (< 50 battements / min), de bloc auriculoventriculaire de type II ou de bloc auriculoventriculaire complet : risque de bloc auriculoventriculaire complet, asystolie¹.

1. British National Formulary, No. 61, March 2011, p. 97.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Cette contre-indication est bien décrite dans les RCPs des différents médicaments concernés et n'est pas propre aux personnes âgées.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide sur base d'arguments pharmacologiques et des contre-indications enregistrées dans les RCPs.

B5 Amiodarone en première intention pour un traitement antiarythmique en cas de tachyrythmie supraventriculaire : risque accru d'effets indésirables versus bêta-bloquants, digoxine, vérapamil ou diltiazem^{1,2}.

1. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. 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.

2. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009; 30:1245-53.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Dans le sous-chapitre du Formulaire de soins aux Personnes Agées concernant la Fibrillation Auriculaire (FA), nous distinguons le contrôle de la fréquence (rate control), pour lequel c'est un bêta-bloquant (métoprolol) qui est sélectionné, du contrôle du rythme (rhythm control) qui est déclaré être du domaine spécialisé et pour lequel nous ne proposons donc pas de sélection.

Les effets indésirables de l'amiodarone sont beaucoup plus préoccupants que ceux d'autres choix thérapeutiques. La dronedarone doit également être écartée en raison de ces effets indésirables (e.a. risque accru de mortalité globale et cardiovasculaire¹. Les médicaments cités (bêta-bloquants, digoxine, vérapamil ou diltiazem) ne sont pas, pour autant, nécessairement des premiers choix (voir indication précise).

1. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol 2012;110:607-13.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

B6 Diurétique de l'anse comme traitement de première intention de l'hypertension : disponibilité d'alternatives plus sûres, plus efficaces^{1,2}.

1. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens 2011; 13:639-43.

2. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-40. Erratum in: BMJ 2004; 328:926.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Dans la RBP belge concernant l'hypertension artérielle¹ c'est un diurétique thiazidique (chlortalidone) qui est recommandé en première intention. C'est également la sélection dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

La chlortalidone et les diurétiques thiazidiques perdent leur effet diurétique lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (RCP). Les diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide, torasémide), à effet natriurétique maximal plus marqué, gardent leur efficacité dans cette situation.

1. De Cort T, Christiaens T, Philips H, et al. Recommandation de Bonne Pratique : Hypertension. Do-mus Medica SSMG 2009.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

B7 Diurétique de l'anse pour un œdème de la cheville sans preuve clinique biochimique ou radiologique d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance hépatique, d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale : élévation des membres inférieurs et/ou port d'un bandage compressif en général plus approprié^{1,2}.

1. Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. J Am Med Dir Assoc 2013;14:437-42.

2. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. Expert Opin Drug Saf 2010;9:243-57.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Il s'agit effectivement d'une utilisation hors indication et non justifiable d'un diurétique.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide sur base d'une absence d'utilisation d'un médicament hors indication enregistrée dans le RCP; bonne pratique médicale.

B8 Diurétique thiazidique en cas d'hypokaliémie significative ($K < 3,0$ mmol/l, < 3 mEq/l), hyponatrémie ($Na < 130$ mmol/l, < 130 mEq/l) hypercalcémie (calcémie corrigée $> 2,65$ mmol/l, $> 10,6$ mg/dl) ou en cas d'antécédent de goutte : une hypokaliémie, une hyponatrémie, une hypercalcémie et la goutte peuvent être aggravées par un diurétique thiazidique^{1,2}.

1. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens 2011;13:639-43.

2. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. J Clin Epidemiol 1997;50:953-9.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Le RCP de la chlortalidone mentionne comme contre-indications l'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min), les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie) et l'hyperuricémie symptomatique (antécédents de goutte ou de calculs d'acide urique).

APPRÉCIATION DE L'ITEM

- Item valide pour son rappel de ne pas utiliser un médicament hors indication enregistrée dans le RCP et en respectant les contre-indications et précautions reprises dans ce RCP ; bonne pratique médicale.
- Pour la goutte et pour l'hyperuricémie : une augmentation du taux sanguin d'acide urique n'entraîne pas nécessairement la survenue de crises de goutte¹. Un taux d'acide urique élevé peut être considéré comme une contre-indication relative. La survenue d'une crise de goutte sous diurétique thiazidique doit conduire à envisager une alternative thérapeutique.

1. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am J Med 1987;82:421-6.

B9 Diurétique de l'anse pour le traitement de l'hypertension en cas d'incontinence urinaire : aggravation possible de l'incontinence¹⁻³.

1. Ekundayo OJ. The association between overactive bladder and diuretic use in the elderly. Curr Urol Rep 2009; 10:434-40.

2. Ekundayo OJ, Markland A, Lefante C, et al. Association of diuretic use and overactive bladder syndrome in older adults: a propensity score analysis. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49:64-8.

3. Finkelstein MM. Medical conditions, medications, and urinary incontinence. Analysis of a population-based survey. Can Fam Physician 2002;48:96-101.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Dans le chapitre Système uro-génital du Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous reprenons une longue liste des médicaments pouvant provoquer ou aggraver une incontinence urinaire, en faisant référence à la Fiche de Transparence du CBIP concernant « La prise en charge de l'incontinence urinaire »¹. Les diurétiques de l'anse, qui induisent un remplissage vésical rapide, y sont mentionnés comme particulièrement à risque dans ce domaine. L'incontinence urinaire est un facteur favorisant le risque de chute chez les personnes âgées. La prise d'un diurétique (de l'anse) peut amplifier ce risque².

1. Centre belge d'information pharmacothérapeutique. La prise en charge de l'incontinence urinaire. Fiche de transparence 2011.

2. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs J Am Geriatr Soc 1999;47:40-50.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide en termes de bonne pratique médicale.

B10 Antihypertenseurs à action centrale (e.a. méthyldopa, clonidine, moxonidine), sauf intolérance claire ou manque d'efficacité des autres classes d'antihypertenseurs : les antihypertenseurs à action centrale sont généralement moins bien tolérés par les personnes âgées que par les personnes jeunes^{1,2}.

1. Potter JF. Hypertension. In: Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine & Gerontology, 6th edition, Churchill Livingstone, 2003, p. 403.

2. Khindri S, Jackson S. Hypertension 2009, pp. 97. In: Prescribing for Elderly Patients, S. Jackson, P. Jansen, A. Mangoni, eds., Wiley-Blackwell, Chichester, UK, -8.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que les antihypertenseurs centraux (et les alpha-bloquants) ont une place très limitée dans le traitement de l'hypertension et n'en sélectionne aucun.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide en termes de bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

B11 IEC ou sartans (alias antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) chez des patients présentant une hyperkaliémie¹⁻³.

1. Izzo JL Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Clin Hypertens 2011; 13:667-75.

2. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1959-66.

3. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch Intern Med 1998;158:26-32.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

L'hyperkaliémie est mentionnée dans les "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP des IEC et sartans. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min.

Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, il est recommandé de doser le potassium avant et après l'instauration du traitement, ensuite une surveillance de la kaliémie et de la créatininémie est conseillée tous les 4 à 6 mois.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide en termes de bonne pratique médicale basée sur le respect des précautions d'emploi du médicament.

B12 Antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) en même temps que d'autres épargnants du potassium (IEC, sartan, amiloride, triamtèrene) sans surveillance de la kaliémie : risque d'une hyperkaliémie dangereuse (> 6,0 mmol/, > 6,0 mEq/l) ; surveillance régulière de la kaliémie, c-à-d au moins tous les 6 mois¹⁻⁵.

1. Bauersachs J, Fraccarollo D. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiolog* 2003;51:155-64.
2. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalaemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. *Postgrad Med J* 2010;86:136-42.
3. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147-9.
4. Marcy TR, Ripley TL. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:49-58.
5. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, Francis GS. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1623-30.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

L'éplérénone, non remboursée en Belgique, n'est pas sélectionnée dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées. Pour la spironolactone, sélectionnée dans une 6^{ème} étape¹ du traitement d'une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III et IV), les contre-indications (hyperkaliémie, hyponatrémie, insuffisance rénale sévère) sont mentionnées dans le RCP (ainsi que dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées) ainsi que les effets indésirables et les interactions (médicamenteuses).

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Recommandation de Bonne Pratique : Insuffisance cardiaque. *Domus Medica SSMG* 2011.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide en termes de bonne pratique médicale basée sur le respect des précautions d'emploi du médicament.

B13 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) en cas d'insuffisance cardiaque sévère caractérisée par une hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg), ou en cas de traitement par dérivés nitrés pour angor : risque de collapsus cardiovasculaire^{1,2}.

1. British National Formulary, No. 61, March 2011, p. 516.
2. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855-60.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

L'intérêt des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) n'est pas abordé dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

Les risques repris dans cet item de STOPP sont mentionnés dans les RCPs de ces médicaments, qui rappellent le risque cardiaque lié à une activité sexuelle, l'effet

hypotenseur des dérivés nitrés potentialisé par ces inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, la moindre efficacité de ces médicaments chez les personnes âgées et leur absence d'évaluation dans certaines populations à risque (post infarctus ou AVC récent, hypotension).

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide en termes de bonne pratique médicale basée sur le respect des précautions d'emploi du médicament.

Section C: Antiagrégants plaquettaires/anticoagulants

C1 Aspirine à long terme à une dose > 160 mg par jour : risque accru de saignement, absence de preuve d'une efficacité plus importante^{1,2}.

1. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? Am J Med 2006;119:198-202.
2. Fisher M, Knappertz V. The dose of aspirin for the prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Curr Med Res Opin 2006;22:1239-48.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, l'aspirine à faible dose (80 à 100 mg/j) est recommandée en cas d'angor, post AIT ou AVC non hémorragique et en cas d'artérite périphérique. Il faut y ajouter le post-infarctus¹ et le post syndrome coronarien aigu en général², sujets non abordés dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.
- Une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'aspirine est recommandée, cette dose étant aussi efficace que des doses plus importantes et présentant moins de risque d'effets gastro-intestinaux indésirables³.

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-2619.
2. Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014;35:2541-2619.
3. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233-43.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (preuve forte) mais seuil trop élevé et devant être ramené à 100 mg.

C2 Aspirine en cas d'antécédent d'ulcère peptique sans administration concomitante d'un IPP : risque de récurrence d'un ulcère peptique¹⁻³.

1. Yeomans ND. Reducing the risk of gastroduodenal ulcers with a fixed combination of esomeprazole and low-dose acetyl salicylic acid. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:447-55.
2. Burness CB, Scott LJ. Acetylsalicylic acid/esomeprazole fixed-dose combination. *Drugs Aging* 2012;29:233-42.
3. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:45-54.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Une position tranchée sur cette question telle que formulée ici nous semble difficile à prendre.
- Il n'y a actuellement pas d'arguments suffisants pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose, sauf chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par aspirine à faible dose, situation dans laquelle l'association aspirine-IPP est supérieure au remplacement de l'aspirine par du clopidogrel pour prévenir le risque de récurrence¹.
- Dans ses recommandations concernant la prescription d'AINS, Prodigy² recommande d'associer un IPP à une faible dose d'aspirine (utilisée seule ou en association avec du clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel), en concordance avec la recommandation faite pour les AINS, recommandation formulée comme suit : pour les personnes à risque indésirable gastrointestinal élevé (par exemple un antécédent d'hémorragie gastrointestinale) une gastroprotection additionnelle peut être indiquée. C'est une recommandation faite (de préférence au passage au clopidogrel) aux USA depuis 2008³ sur base d'études cliniques, recommandation confirmée en 2012⁴.
- Il faut cependant tenir compte aussi des risques d'effets indésirables identifiés lors de l'utilisation au long cours des IPP (voir chapitre Système gastrointestinal du Formulaire de soins aux Personnes Agées).

1. HAS. Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation 7 janvier 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf

2. Prodigy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues: Last revised in January 2013.

3. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118(18):1894-909.

4. Eikelboom, J.W., Hirsh, J., Spencer, F.A. et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl), e89S-e119S.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item sujet à discussion dans sa formulation actuelle. Une formulation « aspirine en cas d'antécédent d'hémorragie gastrointestinale sans administration concomitante d'un IPP : risque de récurrence » serait plus acceptable. Des précisions en fonction de la dose d'aspirine (et de la durée du traitement) seraient nécessaires.

C3 Aspirine, clopidogrel, dipyridamole, antagoniste de la vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) en cas de risque de saignement actuel significatif (soit hypertension artérielle sévère non contrôlée, diathèse hémorragique, saignements spontanés significatifs récents) : risque hémorragique élevé^{1,2}.

1. Lip GY. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2011;124:111-4.

2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les références données ne justifient pas la formulation de cet item. Le score CHA₂DS₂-VASc n'est pas un score validé pour estimer un risque hémorragique contrairement au score HAS-BLED¹. Le score HAS-BLED a été établi pour évaluer le risque hémorragique sous traitement par antagoniste de la vitamine K en cas de FA et n'est pas destiné à exclure chez un patient la possibilité d'un AVK mais bien à préciser les précautions pouvant être prises.
- Un score de risque hémorragique lors de l'utilisation d'aspirine versus risque cardiovasculaire, ainsi que le bénéfice potentiel d'ajouter un IPP à l'aspirine, est disponible sur un site de l'université de Saragosse². Les données épidémiologiques ayant permis de déterminer ce score ne sont pas disponibles sur ce site mais bien dans une publication de référence³. A noter que pour le risque hémorragique gastro-intestinal supérieur, les auteurs définissent 4 situations à risque différent : absence d'antécédent d'ulcère, antécédent de douleur gastro-intestinale supérieure/dyspepsie, antécédent d'ulcère non compliqué, antécédent d'ulcère compliqué.
- Pour les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) et les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban), il faut insister sur l'absence actuelle d'une possibilité de monitoring et d'antidote en cas d'hémorragie.
- Par contre, les RCPs des différents médicaments cités reprennent (entre autres) comme contre-indication :
 - Aspirine : situations cliniques à risque d'hémorragie, diathèse hémorragique.
 - Clopidogrel : lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.
 - Dipyridamole : comme seule contre-indication : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
 - Warfarine : diathèses hémorragiques, hypertension artérielle non contrôlée.
 - Apixaban, dabigatran et rivaroxaban : saignement évolutif cliniquement significatif.

1. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than the CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2199-204.

2. <http://www.asariskcalculator.com>

3. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator--a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738-48.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item sujet à discussion dans sa formulation actuelle pour son imprécision.

En cas de saignement (évolutif cliniquement significatif), une bonne pratique médicale conduit à ne pas prescrire ces médicaments.

En cas de risque, le rapport bénéfices/risques potentiels reste à apprécier.

C4 Aspirine plus clopidogrel en prévention secondaire post AVC, sauf si le patient a bénéficié de l'implantation d'un stent coronaire ou a présenté un syndrome coronarien aigu dans les 12 mois précédents ou présente une sténose carotidienne de haut grade : absence de preuve d'une plus-value versus clopidogrel en monothérapie¹⁻⁵.

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.

2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-17.

3. Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009;103:1107-12.

4. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD005158.

5. Fares RR, Lansing LS, Gallati CA, Mousa SA. Antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in vascular diseases: clinical evidence for and against the combination. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:377-86.

COMMENTAIRE DE FARMACA

La question n'est pas clairement posée : la vraie question est celle de l'intérêt post AVC de l'ajout du clopidogrel à l'aspirine, aspirine qui est toujours un premier choix.

- L'étude MATCH¹ montrait que l'ajout d'aspirine au clopidogrel chez des patients à haut risque, ayant récemment présenté un AVC ischémique ou un AIT, ne réduisait pas significativement les incidents vasculaires majeurs mais augmentait le risque de saignement majeur ou à risque vital.
- L'étude CHARISMA² (35,5% des patients en post AVC/AIT), citée en référence, a montré une absence de bénéfice significatif pour l'association versus aspirine seule mais par contre un risque accru d'hémorragie avec l'association.
- Une plus-value de cette association n'est montrée que chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 12 mois précédents, avec ou sans implantation d'une endoprothèse³.

- Pour la sténose carotidienne (de haut grade), aucune référence précise n'est donnée par les auteurs. Dans deux études^{4,5} l'association clopidogrel + aspirine versus aspirine seule, n'a montré une plus-value que sur des critères d'imagerie. La pertinence clinique de ce bénéfice reste à prouver.

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.

2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-17.

3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.

4. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.

5. Wong KS, Chen C, Fu J, et al; CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-97.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (preuve forte) sauf pour la sténose carotidienne. Il manque cependant un commentaire concernant cette association versus aspirine seule.

C5 Aspirine en association avec un antagoniste de la vitamine K, un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) chez un patient en fibrillation auriculaire chronique : pas de plus-value de l'ajout d'aspirine^{1,2}.

1. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-73.

2. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-86.

COMMENTAIRE DE FARMKA

- D'après plusieurs études, l'ajout d'un antiagrégant à la warfarine chez des patients en FA apporte une plus-value insuffisante mais, par contre, entraîne un risque d'hémorragies plus important¹
- Une étude de cohorte plus récente² confirme un risque hémorragique accru en cas d'association d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) à un AVK dans une population de patients présentant à la fois une fibrillation auriculaire et une ischémie coronarienne stable.

1. Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.

2. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129 :1577-85.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (preuve forte). Cet item concernant l'aspirine est également valable pour le clopidogrel dans les mêmes associations.

C6 Antiagrégants plaquettaires en ajout à un antagoniste de la vitamine K, à un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou à un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) chez les patients présentant une pathologie stable, coronarienne, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique : absence de plus-value d'une bithérapie^{1,2}.

1. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.

2. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-36.

COMMENTAIRE DE FARMACA

- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées n'aborde pas l'utilisation des anticoagulants en cas de *pathologie coronarienne stable*. Dans les guidelines européens récents, ce type de traitement n'est pas mentionné¹.
- Pour des patients *en post AVC mais ne souffrant pas de FA*, les antagonistes de la vitamine K n'apportent pas de plus value versus aspirine en prévention d'une récurrence thromboembolique ; ils présentent par contre un risque accru d'effets indésirables graves^{2,3}. Les nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) n'ont actuellement pas de place dans la prévention secondaire de l'AVC⁴. Chez des patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne (traumatique ou non) un traitement par AVK augmente le risque de récurrence⁵.
- En cas d'*artérite périphérique*, un bénéfice d'un traitement par héparine, HBPM ou anticoagulant oral en cas de claudication intermittente n'est pas montré, versus risque de saignement majeur accru, particulièrement avec les anticoagulants oraux⁶.
- Par contre, le risque (hémorragique) accru en cas d'association d'un de ces anticoagulants avec un antiagrégant plaquettaire est bien documenté.

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

2. Lip G, Kalra L. Stroke : secondary prevention. *BMJ Clinical Evidence* March 2010.

3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic

attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2011;42:227-76.

4. INAMI. Réunion de consensus : Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins. Rapport du jury, mai 2012.

5. Poli D, Antonicci E, Dentali F, Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. Neurology. 25;82:1020-6.

6. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anti-coagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD001999. DOI: 10.1002/14651858.CD001999.pub2.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item incomplet quant à l'intérêt d'un traitement par anticoagulant des pathologies stables décrites.

Item valide pour le risque lié à l'association antiagrégant plaquettaire-anticoagulant.

C7 Ticlopidine en toutes circonstances : le clopidogrel et le prasugrel ont une efficacité similaire, avec des preuves plus solides et moins d'effets indésirables^{1,2}.

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2011;42:227-76.

2. Porto I, Giubilato S, De Maria GL, Biasucci LM, Crea F. Platelet P2Y12 receptor inhibition by thienopyridines: status and future. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:1317-32.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

La ticlopidine, avec un rapport bénéfice/risque défavorable, n'est plus reprise dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

C8 Antagoniste de la vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) pendant > 6 mois pour une première thrombose veineuse profonde sans persistance d'un facteur de risque responsable (par ex. thrombophilie) : aucun avantage supplémentaire prouvé^{1,2}.

1. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation 2001;103:2453-60.

2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2Suppl): e419S-94S.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Comme mentionné dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, la durée du traitement + prévention secondaire d'une TVP survenue sans facteur déclenchant identifié n'est pas établie.
- Une synthèse de la Cochrane Collaboration¹ ne montre pas de différence significative entre deux durées de traitement (3 mois ou au moins 6 mois) en termes de mortalité (mais bien en termes d'incidence d'hémorragies majeures). La plupart des guides de pratique recommandent une durée de traitement de 6 mois².
- Pour le traitement (aigu) et la prévention (traitement intermédiaire et prolongé³) des récurrences de thromboembolie veineuse, il est hasardeux de tirer des conclusions de l'intérêt des NACOs pour les personnes (fort) âgées des études actuellement publiées pour la prévention secondaire d'une TEV, celles-ci concernant des patients en moyenne moins âgés (54-57 ans), souffrant donc aussi de moins de comorbidités et avec, globalement, un moindre risque de saignements que les patients âgés vus au quotidien.
- Nous ne sélectionnons aucun NACO dans cette indication dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées

1. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art.No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.

2. SIGN. Prevention and management of venous thromboembolism. Guideline 122, 2010.

3. INAMI. Réunion de consensus : Prévention et traitement des thromboembolies veineuses. Rapport du jury, novembre 2013.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide (preuves fortes).

C9 Antagoniste de la vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) pendant > 12 mois pour une première embolie pulmonaire sans persistance d'un facteur de risque responsable (par ex. thrombophilie) : aucun avantage supplémentaire prouvé¹

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2Suppl): e419S-94S.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées il n'est fait aucune distinction pour une prévention prolongée d'une TEV entre embolie pulmonaire et TVP.
- Une telle distinction n'est également pas faite dans le rapport du jury de consensus de l'INAMI¹ concernant « Prévention et traitement des thromboembolies veineuses ».
- Dans l'argumentaire des guidelines publiés dans CHEST en 2012 (voir référence en haut), il est mentionné (page e473S) qu'il y a eu une seule étude pour un traitement prolongé d'AVK après une embolie pulmonaire. Tous les patients ont d'abord reçu 3 mois d'AVK. En cas d'embolie pulmonaire provoquée par un facteur temporaire, la

prolongation a été de 3 mois versus arrêt ; en cas d'embolie pulmonaire non provoquée la prolongation a été de 6 mois. La prolongation s'est révélée efficace versus placebo mais une prolongation de plus de 3 mois n'a pas diminué la fréquence des récurrences à l'arrêt du traitement².

1. INAMI. Réunion de consensus : Prévention et traitement des thromboembolies veineuses. Rapport du jury, novembre 2013.

2. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item partiellement valide. Pour les AVK, nous ne disposons pas de données au-delà de 9 mois au total.

Pour les NACOs nous disposons (dans des études d'extension avec 1/3 des patients avec une embolie pulmonaire initiale), de données de 3 à 12 mois et dans une étude de données jusqu'à 16 mois¹ pour le dabigatran, la seule étude d'extension avec une comparaison versus traitement actif (warfarine).

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

C10 AINS en association avec un antagoniste de la vitamine K, un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) : risque d'hémorragie gastro-intestinale majeure^{1,2}.

1. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003;96:513-20.

2. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:157-69.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Ces interactions et ce risque sont mentionnés dans les RCPs des différents médicaments concernés.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide sur base d'une bonne utilisation des médicaments (respect du RCP).

C11 AINS en association avec un antiagrégant plaquettaire sans traitement prophylactique avec un IPP : risque accru d'ulcère peptique¹⁻³.

1. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
2. Nardulli G, Lanas A. [Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32:36-43.
3. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly-risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007;24:815-28.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Si cette association d'un inhibiteur de la sécrétion gastrique à une bithérapie AINS/aspirine s'est montrée efficace, elle ne dispense pas d'une réflexion sur le choix entre IPP et anti-H₂ (ranitidine)¹
- ni sur la dose d'IPP à administrer, ni sur la nécessité (absolue ?) d'une association AINS/aspirine pour le patient en question.

Pour un traitement de prévention d'un ulcère (et ulcération) gastroduodéal(e) due aux AINS, il est recommandé d'administrer un IPP pendant toute la durée du traitement chez les patients à risque (dont les sujets > 65 ans, les patients avec AINS + aspirine)².

1. Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection, and benefit-risk. *Pain Pract* 2014;14:378-95.
2. INAMI. Réunion de consensus : L'usage adéquat des antiinflammatoires non stéroïdiens. Rapport du jury, novembre 2004.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item d'utilité ambiguë : le constat d'une association d'un AINS avec de l'aspirine est un premier « red flag ». Si cette association est essentielle pour le patient, l'ajout d'un IPP est recommandé.

Section D: Système nerveux central et médicaments psychotropes

D1 Antidépresseurs tricycliques (ATC) en cas de démence, de glaucome à angle fermé, d'anomalie de la conduction cardiaque, de prostatisme, ou d'antécédent de rétention urinaire : risque d'aggravation de ces conditions¹⁻⁵.

1. Tricyclic and related antidepressant drugs. *British National Formulary*, No. 61, BMJ Group & Pharmaceutical Press, March 2011, p. 233.
2. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000; 93:457-62.
3. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:373-88.
4. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging* 2009;26:997-1012.

5. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf* 2003;26:749-67.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Ce risque est mentionné dans les rubriques « Contre-indications » ou « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans les RCPs des ATC.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

D2 Initiation d'un traitement antidépresseur avec un antidépresseur tricyclique en première intention : risque plus élevé de réactions indésirables avec les antidépresseurs tricycliques qu'avec les ISRS ou les IRSN^{1,2}.

1. Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;403:26-34.

2. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1):CD003491. DOI: 10.1002/14651858.CD003491.pub2.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Cet item ne respecte pas la conclusion, beaucoup plus nuancée, de la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration citée en référence : « Our findings suggest that SSRIs and TCAs are of the same efficacy. However, we have found some evidence suggesting that TCA related antidepressants and classical TCAs may have different side effect profiles and are associated with differing withdrawal rates when compared with SSRIs. The review suggests that classical TCAs are associated with a higher withdrawal rate due to side effect experience, although these results must be interpreted with caution due to the relatively small size of the review and the heterogeneity of the drugs and patient populations. »
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne : “ Comme les différents antidépresseurs ont une égale efficacité, le choix peut se faire entre un ATC ou un ISRS en fonction des effets indésirables possibles chez les personnes âgées, de leurs comorbidités, des interactions médicamenteuses et du prix. Le choix entre un ATC et un ISRS n'est pas simple. Leur profil d'effets indésirables diffère. ”

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item non correct : les 2 (3) classes d'antidépresseurs présentent des effets indésirables différents, parfois même différents au sein d'une même classe. Le choix d'un antidépresseur doit être individualisé.

D3 Neuroleptiques à effet anticholinergique (alias antimuscarinique) modéré-marqué (clozapine, zuclopenthixol) en cas d'antécédent de prostatisme ou de rétention urinaire : risque élevé de rétention urinaire¹.

1. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:373-88.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Ce risque est mentionné dans le RCP des médicaments concernés.

Ces neuroleptiques ne sont pas des traitements de première intention.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

D4 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en cas d'hyponatrémie actuelle ou précédente (Na <130 mmol/l, < 130 mEq/l) : risque d'aggravation ou de survenue d'une hyponatrémie^{1,2}.

1. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006;40:1618-22.

2. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging* 2008;25:501-19.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Ce risque est mentionné dans le RCP (rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») des médicaments concernés.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques mais ici ciblé sur un seul effet indésirable potentiel alors qu'il en existe d'autres pour cette classe de médicaments lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en association avec des AINS par exemple.

D5 Benzodiazépines pour ≥ 4 semaines : pas d'indication pour un traitement plus long, risque de sédation prolongée, de confusion, de troubles de l'équilibre, de chutes, d'accidents de la route ; toute benzodiazépine devrait être arrêtée progressivement si elle est prise pendant plus de 4 semaines car il y a un risque de syndrome de sevrage aux benzodiazépines en cas d'arrêt brusque¹⁻³.

1. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3:485-93.

2. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.

3. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous ne sélectionnons aucune benzodiazépine dans l'indication d'*insomnie*, parce que les benzodiazépines n'améliorent pas le sommeil à long terme et qu'elles sont accompagnées, surtout chez les personnes âgées, d'effets indésirables. Exceptionnellement, et en cas de situation aiguë, une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (p. ex. le lormétazépam) peut être prescrite sous condition que sa prise soit limitée dans le temps (pas plus d'une semaine) et à la plus faible dose possible.
- En cas de *trouble anxieux*, les benzodiazépines ont une efficacité anxiolytique rapide, mais leur arrêt progressif est difficile et elles ont un effet défavorable possible sur les interventions non-médicamenteuses¹. Leur efficacité à long terme est limitée. Les benzodiazépines ne sont pas un traitement de première intention dans cette indication et leur usage doit être réservé à des périodes de crise et pour une durée courte². La durée de traitement optimale n'est pas connue, mais vu le risque d'effets indésirables, celle-ci doit être la plus courte possible, tout au plus une semaine¹.
- En cas d'usage de benzodiazépines pendant plusieurs semaines, un sevrage progressif est à recommander plutôt qu'un arrêt brusque³.

1. CBIP. Prise en charge des troubles anxieux. Fiche de transparence Juillet 2008. www.cbip.be

2. NICE. Generalised Anxiety disorder (with or without agoraphobia) in adults. NICE Clinical Guideline 113, 2011. www.nice.org.uk

3. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005194. DOI:10.1002/14651858.CD005194.pub2

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item à revoir : un délai de 4 semaines pour toute indication de traitement n'est pas acceptable.

D6 Antipsychotique autre que la quétiapine ou la clozapine chez des sujets souffrant de la maladie de Parkinson ou de la maladie à corps de Lewy : risque de symptômes extrapyramidaux sévères^{1,2}.

1. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:759-71.

2. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:316-30.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le guide de pratique canadien¹ de 2012 recommande sur base de guidelines :
 - Les médicaments antipsychotiques typiques (tels que les phénothiazines et les butyrophénones) ne doivent pas être utilisés par les personnes atteintes de la

maladie de Parkinson (MP), car ils exacerbent les caractéristiques motrices de l'affection (guideline de NICE² : avis d'experts, consensus formel).

- La clozapine peut être utilisée dans le traitement des symptômes psychotiques chez les personnes atteintes de la MP, mais l'inscription à un programme de surveillance obligatoire est requise. Il est reconnu que peu de spécialistes qui s'occupent de personnes atteintes de la MP ont de l'expérience avec la clozapine (guideline de NICE² : probablement utile).
- Pour les patients atteints de la MP et de psychose, la quétiapine peut être envisagée (peut être utile selon Miyasaki JM, et al³).

1. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al. Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson : Introduction. Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30.

2. NICE. Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. NICE Guideline cg25, 2006. www.nice.org.uk

3. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:996–1002.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques. Les preuves sont faibles.

D7 Anticholinergiques pour traiter les effets indésirables extra-pyramidaux de médicaments neuroleptiques : risque de toxicité anticholinergique^{1,2}.

1. Heinik J. Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia. Int Psychogeriatr 1998; 10:103-8.

2. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:27-9.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les anticholinergiques parfois utilisés pour traiter les effets indésirables extra-pyramidaux des neuroleptiques sont le bipéridène, la procyclidine et le trihexyphénidyle.
- Le RCP de la clozapine, par exemple, mentionne : « Compte tenu de la possibilité d'effets additifs, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de médicaments possédant des effets anticholinergiques ».
- La revue Prescrire¹ a publié une Fiche (M1) sur le « Syndrome atropinique en bref » reprenant les effets atropiniques périphériques et centraux, soulignant que les patients âgés sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables centraux des atropiniques.

1. Rédaction Prescrire. Guide des Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur un bon usage des médicaments en fonction de leurs effets indésirables potentiels, mais preuves faibles.

D8 Anticholinergiques chez les patients atteints de délire ou de démence : risque d'aggravation du déficit cognitif^{1,2}.

1. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011; 12:351-7.

2. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:751-65.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- La revue *Prescrire*¹ a publié une Fiche (M1) sur le « Syndrome atropinique en bref », fiche reprenant les effets atropiniques périphériques et centraux. Les effets centraux sont : confusion, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, délire, troubles mnésiques, agressivité. Les patients âgés sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables centraux des anticholinergiques.
- Une étude de cohorte prospective² confirme un risque accru de survenue d'une démence en cas d'utilisation de médicaments anticholinergiques, en relation avec la charge anticholinergique.
- D'autres auteurs insistent cependant sur les incertitudes pour un classement de la charge anticholinergique des différents médicaments, avec des différences substantielles entre les échelles proposées³.

1. Rédaction *Prescrire*. Guide des Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015.

2. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:401-7.

3. Salahudeen MS, Duffell SB and Nishtala PS Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015;15 :31.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur un bon usage des médicaments en fonction de leurs effets indésirables potentiels. Preuves faibles.

D9 Antipsychotique chez les patients présentant des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence (SCPD) sauf si les symptômes sont sévères et que d'autres traitements non pharmacologiques ont échoué : risque accru d'accident vasculaire cérébral¹⁻³.

1. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with anti-psychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010; 33:273-88.

2. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26:10-28.

3. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. *Harvard Rev Psychiatr* 2010; 18:3 158-172.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Un risque accru de survenue d'un AVC lors de la prise d'un antipsychotique est identifié parmi les effets indésirables possibles¹.
- Un risque accru de décès est également rapporté².
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que les antipsychotiques peuvent être prescrits si une approche non-pharmacologique n'a pas eu suffisamment d'effet et si les troubles du comportement représentent un danger pour le patient, son entourage ou les soignants. Le traitement par antipsychotique doit être instauré à dose faible et ensuite titré lentement. L'efficacité et les effets indésirables doivent être réévalués après 3 à 7 jours, et après 3 mois l'utilité de poursuivre le traitement doit être réévaluée. Lors de la prescription d'un antipsychotique, il convient de prendre en considération les effets indésirables potentiels. Un traitement par antipsychotiques doit être initié en concertation avec le patient (ou son représentant légal) qui doit aussi être informé(s) des effets indésirables potentiels, dont un risque accru de mortalité.

1. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:420-9.

2. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia. Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438-45.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item incomplet/ non valide dans sa formulation actuelle « sauf si les symptômes sont sévères et que d'autres traitements non pharmacologiques ont échoué ». Un risque accru d'AVC ou de décès a été observé et une concertation entre les soignants et l'entourage du patient à ce propos est indispensable.

D10 Neuroleptiques utilisés comme hypnotiques, sauf si le trouble du sommeil est dû à une psychose ou à une démence : risque de confusion, d'hypotension, d'effets indésirables extrapyramidaux, de chute¹⁻³.

1. British National Formulary, no. 61, March 2011, pp. 216 -227.

2. McEvoy RD, Nyfort-Hansen KS. Sleep disorders in the elderly: the pros and cons of prescribing. In: *Prescribing for Elderly Patients*, eds. S. Jackson, P. Jansen, A. Mangoni. Wiley-Blackwell 2009, pp. 45-52.

3. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Les antipsychotiques ne sont pas repris comme des traitements hypnotiques potentiels ni dans la RBP belge¹ ni dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

1. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Insomnie : recommandation en première ligne de soins. 2006. www.ssmg.be

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item incomplet/ non valide dans sa formulation actuelle « sauf si le trouble du sommeil est dû à une psychose ou à une démence » ; il s'agit d'une utilisation hors indication.

D11 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en cas d'antécédent de bradycardie persistante (< 60 battements/min), de bloc auriculo-ventriculaire, de syncopes récurrentes sans cause identifiée, ou d'un traitement concomitant avec un médicament réduisant la fréquence cardiaque comme un bêta-bloquant, la digoxine, le diltiazem, le vérapamil : risque de trouble de la conduction cardiaque, de syncope et de lésions¹⁻⁴.

1. Salarbaks AM, Boomkamp-Snoeren CM, van Puijenbroek E, et al. [Cardiac effects of cholinesterase inhibitors: a reason for restraint?]. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2009;40:79-84.

2. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008;42:278-283.

3. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J* 2006;23:641-2.

4. Bordier P, Lanusse S, Garrigue S, et al. Causes of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *Drugs Aging* 2005;22:687-694.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. Par exemple, le RCP du donépézil mentionne dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

« Affections cardiovasculaires : En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (p. ex. une bradycardie).

Un tel risque peut être particulièrement important chez les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ou d'autres affections de la conduction cardiaque supra-ventriculaire telles que le bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Certains rapports mentionnent des cas de syncope et de crise épileptique. À l'examen de tels patients, la possibilité d'un bloc cardiaque ou de troubles de la conduction sinusale doit être envisagée. »

La pharmacovigilance a également montré les incidents cardiovasculaires observés sous anticholinestérase^{1,2}.

1. Rédaction Prescrire. Syncope sous anticholinestérasés. *Revue Prescrire* 2011;31:434.

2. Rédaction Prescrire. Anticholinestérasiques : troubles graves du rythme cardiaque. *Revue Prescrire* 2012;32:833.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur un bon usage des médicaments en fonction de leurs effets indésirables potentiels. Preuves faibles.

- D12 Phénothiazines comme traitement de première intention, puisque des alternatives plus sûres et plus efficaces existent : les phénothiazines sont des sédatifs, possèdent une toxicité anticholinergique significative chez les personnes âgées ; une exception peut être faite pour la prochlorpérazine en cas de nausées/vomissements/vertiges, pour la chlorpromazine pour le soulagement des hoquets persistants et pour la lévomépromazine comme anti-émétique en soins palliatifs^{1,2}.**

1. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. *Harvard Review of Psychiatry* 2010;18:158-72.

2. Love RC. The differential pharmacology of atypical antipsychotics: Impact on patients with comorbid conditions. *Consult Pharm* 2006; 21; Suppl. B:11-18.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Les phénothiazines (lévomépromazine, prothipendyl) ne sont sélectionnées pour aucun traitement dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées. La prochlorpérazine et la chlorpromazine ne sont plus disponibles en Belgique.

La lévomépromazine ne possède pas l'indication anti-émétique en soins palliatifs et n'est pas sélectionnée dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées dans cette indication (contrairement au métoclopramide et à l'halopéridol).

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item incomplet/ non valide dans sa formulation actuelle. Les phénothiazines disponibles en Belgique ne sont jamais un traitement de première intention, sans exception.

- D13 Lévodopa ou agoniste de la dopamine pour le tremblement essentiel bénin : aucune preuve d'une efficacité^{1,2}.**

1. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update - treatment of essential tremor-report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77:1752-5.

2. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10:148-61.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Le guide de pratique de 2011 (Zesiewicz 2011) cité en référence montre la disponibilité de preuves d'efficacité du propranolol et de la primidone avec probabilité ou possibilité d'efficacité d'autres traitements (y compris chirurgicaux), mais sans preuve d'efficacité de la lévodopa ou d'un agoniste de la dopamine.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide par manque de preuve d'efficacité (preuve faible).

D14 Antihistaminique de première génération : nombreuses alternatives d'antihistaminiques moins toxiques^{1,2}.

1. Hansen J, Klimek L, Hörmann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly-safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005;22:289-96.
2. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:179-84.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les antistaminiques dits de première génération sont : chlorphénamine, dexchlorphéniramine, diphénhydramine, dimenhydrate, hydroxyzine, méclozine, prométhazine.
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que de très nombreux antihistaminiques oraux ont prouvé leur efficacité contre les symptômes de rhinite allergique saisonnière¹ et que le choix doit se porter sur un antihistaminique avec un effet anticholinergique moindre (et donc moins d'effets indésirables), donc non un antistaminique de première génération
- Parmi les antihistaminiques avec un effet anticholinergique moindre, en fonction de son prix, la cétirizine est notre premier choix, la loratadine étant une alternative valable.

1. Sheikh A, Panesar SS, Salvilla S. Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clinical Evidence* 2009;11:509. Search Date April 2008. <http://clinicalevidence.bmj.com>

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur un bon usage des médicaments en fonction de leurs effets indésirables potentiels. Preuves faibles.

Section E: Système rénal

Les médicaments suivants sont potentiellement inappropriés chez les personnes âgées souffrant d'une pathologie rénale aiguë ou chronique avec une fonction rénale < à un niveau particulier de débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé (se référer au résumé des caractéristiques du produit et aux directives des formulaires locaux).

E1 Digoxine à une dose à long terme > 125 µg/jour en cas de DFG e<30 ml/min/1,73m² : risque de toxicité de la digoxine en cas de non détermination de la digoxinémie^{1,2}.

1. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:323-9.
2. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. *Cardiol Clin* 1999;17:17-34.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- En cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée, la digoxine peut être utilisée en ajout aux autres traitements et en dernière ligne de traitement.
- La marge thérapeutique-toxique de la digoxine est étroite.
- La fiche de la digoxine dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées reprend des éléments importants du RCP :
 - contre-indication : insuffisance rénale sévère
 - la posologie doit être déterminée à partir de l'effet clinique et du taux plasmatique thérapeutique (entre 0,5 µg/l et 0,8 µg/l)
 - dose de départ et d'entretien pour les personnes ayant une fonction rénale normale: 0,125 mg à 0,250 mg par jour, sans jour d'arrêt
 - ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale (25 à 75% de la dose normale/36h si la clairance de la créatinine est comprise entre 10-50 ml/min, 10 à 25% de la dose normale/48h si la clairance de la créatinine est < 10 ml/min).
- Le rapport du Consensus de l'INAMI¹ mentionne qu'il faut envisager l'arrêt ou la diminution de posologie de la digoxine en cas de DFG < 30 ml/min.

1. INAMI. Réunion de consensus : L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Rapport du jury, novembre 2014. www.inami.fgov.be

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item discutable pour une population dans laquelle, particulièrement, la fonction rénale peut fluctuer. Un dosage initial de la digoxinémie semble indispensable ainsi qu'un nouveau dosage en cas de signes potentiels de surdosage ou de situation intercurrente pouvant perturber la fonction rénale.

E2 Inhibiteur direct de la thrombine (par exemple le dabigatran) si DFGe <30 ml/min/1,73m² : risque hémorragique^{1,2}.

1. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. J ClinPharmacol 2012; 52(1 Suppl):119S-25S.

2. Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. Drugs Aging 2011; 28:177-93.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Il semble préférable de ne pas utiliser le dabigatran particulièrement dans une population âgée : biodisponibilité faible et individuellement fort variable, fortement augmentée en cas d'ouverture des gélules, absence de dosage courant pour un monitoring, absence d'antidote, contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et prudence recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée (Clairance Créatinine 30-50 mL/min) (RCP). Aucune précision n'est donnée sur cette « prudence recommandée » pour ce médicament sans monitoring actuellement possible ni antidote utilisable dans la pratique.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item discutable par son caractère incomplet. Le dabigatran présente plusieurs inconvénients majeurs, particulièrement dans une population dans laquelle la fonction rénale peut fluctuer plus fortement.

E3 Inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) si DFGe <15 ml/min/1,73m² : risque hémorragique^{1,2}.

1. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol 2010;70:703-12.

2. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J 2011;32:2387-94.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Le Formulaire de soins aux Personnes Agées ne considère pas, faute d'arguments en faveur d'une plus-value significative, les inhibiteurs directs du facteur Xa comme une alternative aux antagonistes de la vitamine K dans une population âgée, sauf cas particuliers (par exemple en cas d'INR fort variable malgré une observance stricte d'un AVK). Parmi les arguments contre leur utilisation préférentielle : absence de dosage courant pour un monitoring, absence d'antidote, contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP) avec un niveau d'insuffisance rénale pouvant (plus facilement) s'aggraver chez une personne âgée.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide pour sa correspondance au contenu du RCP mais incomplet dans la mesure où d'autres contre-indications ou choix préférentiels existent pour ces médicaments.

E4 AINS si DFGe <50 ml/min/1,73m² : risque de détérioration de la fonction rénale^{1,2}.

1. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf 2009;8:669-81.

2. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Pharm Res 2005;11:1795-804.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- RCP d'un AINS (diclofénac)

SUJETS AGES :

« Aucune modification particulière de la dose n'est requise, sauf en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, auquel cas la posologie doit faire l'objet d'une évaluation individuelle. L'établissement de la posologie doit s'effectuer avec prudence chez ce groupe de patients. »

- RCP de l'ibuprofène

« L'ibuprofène sera administré avec prudence chez les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, vu que les A.I.N.S. peuvent provoquer une détérioration du fonctionnement rénal. L'utilisation de la dose minimale efficace et une surveillance de la fonction rénale sont nécessaires ».

Le consensus de l'INAMI¹ conclut qu'il faut éviter d'utiliser un AINS en cas de $DFG < 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et qu'en dessous d'un $DFG < 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ il ne peut être utilisé que si les avantages potentiels sont plus importants que les risques potentiels et en l'absence de facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë (e.a. un âge avancé).

1. INAMI. Réunion de consensus : L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Rapport du jury, novembre 2014. www.inami.fgov.be

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide pour sa correspondance au contenu des RCP des AINS, RCP ne fixant pas de valeur seuil.

E5 Colchicine si $DFGe < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$: risque de toxicité de la colchicine^{1,2}

1. Hoskison KT, Wortmann RL. Management of gout in older adults: barriers to optimal control. *Drugs Aging* 2007;24:21-36.

2. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:335-40. Erratum in: *J Am Geriatr Soc* 2009;7:2179.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que la colchicine n'est qu'un second choix (après un AINS) en cas de crise de goutte, au vu de ses effets indésirables, parfois graves, potentiels et de ses nombreuses interactions.
- Une insuffisance rénale, préexistante ou induite par un médicament néphrotoxique, majore le risque d'effets indésirables de la colchicine.
- La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.
- La colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item discutable par son caractère incomplet parce que la toxicité potentielle (versus bénéfice très faiblement prouvé) de la colchicine est importante.

E6 Metformine si $DFGe < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$: risque d'acidose lactique^{1,2}.

1. Germino FW. Non-insulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. *Clin Ther* 2011;33:1868-82.

2. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: Incidence, management and prevention. *Drug Safety* 2010;33:727-40.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- La metformine est le premier choix médicamenteux de traitement antidiabétique dans tous les Guides de Pratique Cliniques et dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.
- Le rapport du consensus de l'INAMI¹ de novembre 2012 « Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins » mentionne : « compte tenu du fait que l'acidose lactique se manifeste quasi toujours conjointement à une apparition ou une majoration de l'insuffisance rénale, une fonction rénale présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/minute constitue une contre-indication absolue pour la metformine. (GRADE C, Forte recommandation). L'insuffisance rénale stable doit entraîner une adaptation du dosage, mais pas nécessairement le choix d'un autre traitement ou l'arrêt de celui-ci. »
- Le rapport du Consensus de l'INAMI² (L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale) mentionne qu'il faut arrêter un traitement par metformine en cas de DFG < 30 ml/min.
- Une synthèse méthodique³ montre que le risque de survenue d'une acidose lactique sous metformine est limité mais que la prudence reste de mise en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

1. INAMI. Réunion de consensus : Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins. Rapport du jury, novembre 2012. www.inami.fgov.be

2. INAMI. Réunion de consensus : L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Rapport du jury, novembre 2014. www.inami.fgov.be

3. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease : a systematic review. JAMA 2014;312:2668-75.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide pour sa correspondance au contenu du RCP (preuve faible).

Section F: Système gastro-intestinal

F1 Métopropramide en cas de parkinsonisme : risque d'exacerbation des symptômes parkinsoniens¹⁻³.

1. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. Lancet 1984; 2:1082-3.

2. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metopropamide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993;153:1469-75.

3. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement - a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metopropamide. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:138-48.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le métoclopramide est un neuroleptique « caché » anti-émétique. Il présente les effets indésirables de la majorité des neuroleptiques, e.a. somnolence et effets extrapyramidaux.
- La fiche du métoclopramide dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées reprend parmi les interactions de ce médicament (sélectionné uniquement dans le chapitre Soins Palliatifs) :
 - lévodopa et agoniste dopaminergique : antagonisme d'action
 - médicaments pouvant causer des symptômes extrapyramidaux (e.a. antipsychotiques et substances apparentées, ISRS) : augmentation du risque d'effets indésirables extrapyramidaux.
- La maladie de Parkinson est une des contre-indications mentionnées dans le RCP du métoclopramide.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide pour sa correspondance au contenu du RCP (preuve faible).

F2 IPP à dose complète pendant > 8 semaines en cas d'ulcère gastroduodénal non compliqué ou d'œsophagite peptique érosive : indication de réduction de la dose ou d'un arrêt plus précoce^{1,2}.

1. British National Formulary vol. 61 (March, 2011), section 1.3.5. Proton pump inhibitors, pp 54-57.

2. NICE guideline 2000/022 (last updated 14 July 2008). www.nice.org.uk.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Cette limite de 8 semaines est inappropriée pour certaines situations reprises sous cet item et la formulation « réduction de la dose ou arrêt plus précoce » est imprécise et source de confusion.
- Des recommandations plus précises sont indispensables avec des durées de traitement précisées dans chaque cas^{1,2}.
- Pour rappel (doses données pour l'oméprazole, notre premier choix):
 - pyrosis/reflux sans preuve d'œsophagite : 4 semaines d'oméprazole 10-20 mg/j et puis arrêt ; à répéter éventuellement pour de courtes durées si récurrence des plaintes
 - œsophagite de reflux documentée (endoscopie) : oméprazole 20-40 mg/j pdt 4 à 8 semaines (dose de 40mg/j confirmée dans le dernier GPC de NICE en cas d'œsophagite sévère³; après guérison : oméprazole 10-20 mg/j par périodes si symptômes puis arrêt ; un traitement continu par IPP est à éviter
 - ulcère (et ulcération) gastroduodénal(e) du aux AINS : oméprazole 20 mg/j en traitement pdt 4 à 8 semaines ; en prévention (patient à risque > 65 ans par ex) : pendant la prise d'AINS
 - ulcère gastroduodénal et éradication de l'*Helicobacter pylori* : oméprazole 20 mg/j 4 à 8 semaines pour l'ulcère gastrique, 4 semaines pour l'ulcère duodénal ; oméprazole 2 x 20 mg/j (+ antibiotiques) pdt 1 semaine pour l'éradication de l'HP ; oméprazole 10-20 mg/j à long terme en prévention de nouvel ulcère si absence d'HP ou éradication non réussie.

- Une prolongation d'un traitement à *dose plus faible* au-delà de 8 semaines n'est donc recommandée que dans les situations suivantes :
 - prise d'AINS prolongée > 8 semaines chez un patient à risque
 - prévention d'un nouvel ulcère gastroduodéal post ulcère sans HP ou éradication HP non réussie
 - syndrome de Zollinger-Ellison.

1. Rédaction Prescrire. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Rev Prescrire 2001;21:687-92.

2. INAMI. Recommandations de la commission de Remboursement des Médicaments. <http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/inhibiteurs-pompe-protons-recommandations.pdf>

3. NICE. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. NICE guidelines [CG184] September 2014. www.nice.org.uk

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item à reformuler ; imprécis par sa tentative de regrouper des situations différentes (doses, durées, arrêt) dans un même item.

F3 Médicaments susceptibles de causer de la constipation (médicaments anticholinergiques, fer par voie orale, opioïdes, vérapamil, antiacides à base d'aluminium) chez des patients souffrant de constipation chronique si des alternatives médicamenteuses ne provoquant pas de constipation sont disponibles : risque d'aggravation de la constipation¹⁻⁴.

1. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, et al. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Dig Dis Sci 2011; 56:7-18.

2. Müller-Lissner S. General geriatrics and gastroenterology: constipation and faecal incontinence. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 115-33.

3. Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. Am J Med 1995; 99:513-8.

4. Opie LH. Choosing the correct drug for the individual hypertensive patient. Drugs 1992;44 Suppl 1:147-55.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les termes « Médicaments susceptibles de causer de la constipation » ne sont guère précis et une liste exhaustive impossible à établir. La susceptibilité individuelle à la constipation est variable et la constipation de sévérité variable. Chez certaines personnes, certains des médicaments repris dans la liste ci-dessus peuvent provoquer de la diarrhée plutôt que de la constipation (le fer par exemple).
- La liste de médicaments présentée est largement incomplète. Le NHG-standaard concernant la constipation¹ mentionne une liste plus large : anticholinergiques (antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, médicaments pour la maladie de Parkinson, spasmolytiques, cyclizine, oxybutynine), inhibiteurs de la recapture de

la sérotonine, suppléments (e.a. calcium et fer), opioïdes, antagonistes du calcium, diurétiques, AINS, antacides contenant de l'aluminium.

1. Diemel JM, Van den Hurk AP, Muris JW et al. NHG-Standaard Obstipatie. Huisarts Wet 2010;53:484-98.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item trop imprécis, non valide dans la formulation actuelle.

F4 Fer par voie orale à des doses (fer élémentaire) supérieures à 200 mg par jour (par exemple, fumarate ferreux > 600 mg/jour, sulfate ferreux > 600 mg/jour, gluconate ferreux > 1800 mg/jour) : aucune preuve d'une meilleure absorption du fer au-dessus de ces doses^{1,2}.

1. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med 2005;118:1142-7.

2. British National Formulary vol. 61 (March, 2011), section 9.1.1.1. Iron deficiency anaemia, pp 576-7.

COMMENTAIRE DE FARMACA

- L'organisme d'un adulte peut assimiler environ 100 mg de fer élémentaire par voie orale par jour¹.
- Le gluconate ferreux qui est notre premier choix dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées est présenté en comprimés à 695 mg (80 mg de fer élémentaire).
- La posologie dans le RCP est d'un comprimé (effervescent) par jour. Le RCP mentionne aussi : « En cas d'anémie plus sévère, la dose peut être augmentée à 2 ou 3 ½ comprimés par jour répartis sur deux ou trois prises » : nous estimons que cette mention est inappropriée.

1. CBIP. Répertoire commenté des médicaments 2015.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item non valide pour la limite de dose proposée.

Section G : Système respiratoire

G1 Théophylline en monothérapie pour la BPCO : alternatives plus sûres, plus efficaces, risque d'effets indésirables liés à un index thérapeutique étroit^{1,2}.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.

2. Ramsdell J. Use of theophylline in the treatment of COPD. Chest 1995; 107(5 Suppl):206S-209S.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- La théophylline n'est plus, depuis de nombreuses années, un traitement à recommander, sauf rares indications très ciblées : les derniers guidelines GOLD¹ mentionnent la faible efficacité de la théophylline, ses effets indésirables plus nombreux et n'en recommandent pas l'utilisation sauf en cas de non accès à ou indisponibilité d'autres traitements chroniques.
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que l'utilisation de la théophylline est à envisager chez les patients atteints de BPCO sévère, restant symptomatiques malgré l'usage de bronchodilatateurs par inhalation, ou pour lesquels l'usage des dispositifs d'inhalation est trop difficile.

1. GOLD guidelines 2014. www.goldcopd.org

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques et pour sa correspondance aux recommandations actuelles.

G2 Corticostéroïdes systémiques au lieu de corticostéroïdes inhalés pour le traitement d'entretien en cas de BPCO modérée à sévère : exposition inutile à des effets indésirables à long terme des corticostéroïdes systémiques et disponibilité de thérapies inhalées efficaces^{1,2}.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.

2. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101:371-7.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les guidelines GOLD 2014¹ mentionnent qu'une monothérapie par corticostéroïdes oraux n'est pas recommandée en cas de BPCO, ni une monothérapie (sans bronchodilatateur associé) par corticostéroïde inhalé. Ils rappellent aussi qu'une corticothérapie inhalée à long terme augmente le risque de pneumonie et de fractures.
- Les risques d'une corticothérapie inhalée en cas de BPCO doivent également être soulignés (voir liste START item B2).
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne que, en principe, la place des corticostéroïdes administrés par voie systémique est limitée aux exacerbations aiguës de BPCO.

1. GOLD guidelines 2014. www.goldcopd.org

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques et pour sa correspondance aux recommandations actuelles.

G3 Bronchodilatateurs anticholinergiques (aclidinium, glycopyrronium, ipratropium, tiotropium, uméclidinium) en cas d'antécédent de glaucome à angle fermé (risque d'aggravation du glaucome) ou en cas d'obstruction des voies urinaires (risque de rétention urinaire)^{1,2}.

1. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging* 2008;25:415-43.
2. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:575-84.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Le RCP de ces médicaments mentionne comme « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « compte tenu de son action anticholinergique, le bromure de tiotropium (par exemple) doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie. »

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide correspondant au RCP de ces médicaments (preuve faible).

G4 Bêta-bloquant non sélectif (oral ou topique pour le glaucome) en cas d'antécédent d'asthme nécessitant un traitement : risque accru de bronchospasme.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Aucune référence n'est donnée pour cet item.
- Selon leur RCP, les bêta-bloquants non cardiosélectifs sont contre-indiqués « en cas d'antécédents d'asthme bronchique ou de bronchospasmes ».
- Dans les guidelines GINA de 2014¹, des bêta-bloquants cardiosélectifs (pour des événements coronariens aigus) ne sont pas contre-indiqués en cas d'asthme mais le rapport risque/bénéfice doit être évalué (consensus du panel).
- Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration² conclut à l'absence d'effets respiratoires indésirables des bêta-bloquants cardiosélectifs en cas de pathologie respiratoire réversible légère à modérée ou en cas de BPCO.

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>

2. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item à améliorer en reprenant le texte précis du RCP de ce type de médicament.

G5 Benzodiazépine en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique ($pO_2 < 8,0$ kPa (60 mmHg) \pm $pCO_2 > 6,5$ kPa (49 mmHg) : risque d'exacerbation de l'insuffisance respiratoire^{1,2}.

1. Model DG, Berry DJ. Effects of chlordiazepoxide in respiratory failure due to chronic bronchitis. Lancet 1974;2:869-70.

2. Hak E, Bont J, Hoes AW, Verheij TJ. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. Fam Pract 2005; 22:375-80.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Quelques exemples de RCPs.
 - Dans le RCP du diazépam, une Insuffisance respiratoire sévère figure dans la liste des contre-indications.
 - Dans le RCP du bromazépam, une insuffisance respiratoire et une hypercapnie chronique graves sont dans la liste des contre-indications.
 - Dans le RCP de l'alprazolam, une insuffisance respiratoire sévère (et un syndrome des apnées du sommeil) sont des contre-indications.
- Le seuil de $pO_2 < 60$ mmHg et/ou une $pCO_2 > 49$ mmHg représente(nt) le(s) seuil(s) généralement admis d'une insuffisance respiratoire chronique.
- Le risque accru de décès en cas d'utilisation de benzodiazépines en cas de BPCO sévère semble dose-dépendant¹.

Le Formulaire de soins aux Personnes Agées rappelle, dans la Fiche du lorazépam, seule benzodiazépine à être sélectionnée, que ce médicament est contre indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

1. Ekström Magnus P, Bornefalk-Hermansson Anna, Abernethy Amy P, Currow David C. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ 2014; 348:g445.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide par rapport aux RCPs de ce type de médicament.

Section H: Système musculo-squelettique

H1 AINS autres que les AINS COX-2 sélectifs en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de saignement gastro-intestinal, sauf si IPP ou anti-H₂ co-administré : risque de rechute d'ulcère¹⁻³.

1. Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, et al. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients. Drugs Aging 2008;25:197-208.

2. Lanan A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. Drugs Aging 2007;24:121-31.

3. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, elch V, Jolicoeur E, cGowan J, anas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Une plus-value des AINS sélectifs de la COX2 versus non sélectifs en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de saignement gastro-intestinal est à nuancer fortement :

- Les personnes avec antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de saignement gastro-intestinal sont des personnes à risque de lésion gastro-intestinale en cas de prise d'un AINS, sélectif ou non.
- Pour rappel : un AINS sélectif de la COX2 présente moitié moins de risques de provoquer une complication gastro-intestinale versus AINS non sélectif.
- Un AINS COX2-sélectif semble aussi efficace que l'association AINS non sélectif + IPP en termes de prévention gastro-intestinale, mais l'association COX2-sélectif + IPP semble la plus efficace chez des patients à haut risque gastro-intestinal (3^{ème} référence citée).
- Les patients considérés comme à risque gastro-intestinal sont¹ : > 65 ans, co-morbidité sévère (essentiellement cardiovasculaire), antécédents d'ulcère peptique ou d'un ulcère compliqué (saignement, perforation), prise d'un AINS + corticoïde, aspirine, autre antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. La prise d'un ISRS pourrait être rajoutée à cette liste¹. Pour des patients à risque élevé (minimum 3 facteurs de risque) même la prise d'un AINS spécifique de la COX-2 ou d'un AINS classique en association avec un IPP présente toujours un risque résiduel très élevé.
- Pour des personnes âgées qui doivent malgré tout se voir administrer un traitement au long cours par AINS, l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons est une option défendable^{2,3} que ce soit un AINS sélectif ou non.
- A noter que dans le guide de pratique de NICE concernant l'arthrose⁴ l'ajout d'un IPP (low cost) est recommandé en association avec tout traitement par AINS (sélectif ou non) parce que cette association est jugée coût/efficace.

Lors du choix entre un AINS sélectif de la COX2 et un non sélectif, le Formulaire de soins aux Personnes Agées souligne qu'il faut également tenir compte, particulièrement chez la personne âgée, du risque cardiovasculaire confirmé accru avec les COX-2 sélectifs.

1. INAMI. Réunion de consensus : L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rapport du jury, novembre 2004. www.inami.fgov.be
2. PRODIGY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues. PRODIGY 2008
3. Anonymous. Reducing NSAID-induced gastrointestinal complications. Drug Ther Bull 2011;18-21.
4. NICE. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. February 2014

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item à moduler selon le degré de risque gastro-intestinal. En cas de risque gastro-intestinal élevé un COX2-sélectif sans ajout d'un IPP semble insuffisamment sûr.

H2 AINS en cas d'hypertension artérielle sévère (risque d'aggravation de l'hypertension) ou en cas d'insuffisance cardiaque sévère (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque)^{1,2}.

1. White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. Am J Med 2009;122(5 Suppl):S3-9.

2. Park KE, Qin Y, Bavry AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their effects in the elderly. *Aging Health* 2012;8:167-177.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Une synthèse méthodique de la littérature conclut qu'aucun AINS n'est sûr en termes de risque cardiovasculaire quant à la survenue d'infarctus myocardique, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire. Le naproxène semble être le traitement le moins nocif pour cette toxicité^{1,2}.
- Une hypertension artérielle n'est pas reprise dans les contre-indications du RCP de la naprosyne.
- Au niveau européen, les mêmes précautions dans le domaine cardiovasculaire sont recommandées pour le diclofénac et les AINS COX-2-sélectifs³. Leur utilisation est non recommandée en cas d'insuffisance cardiaque (ou autre pathologie cardiovasculaire). Leur utilisation doit rester très prudente en cas de certains facteurs de risques (pression artérielle élevée, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme).

1. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.

2. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.

3. EMA. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. EMA/353084/2013.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item à reformuler, en distinguant différentes classes d'AINS et des contre-indications non regroupées.

H3 **Prise à long terme d'AINS (> 3 mois) pour le soulagement symptomatique d'une douleur liée à l'arthrose sans essai préalable du paracétamol : les analgésiques simples sont à préférer et généralement aussi efficaces pour soulager la douleur¹⁻³.**

1. Nikles CJ, Yelland M, Del Mar C, Wilkinson D. The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach. *Am J Ther* 2005;12:80-91.

2. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics* 2009;64:20-9.

3. Jawad AS. Analgesics and osteoarthritis: are treatment guidelines reflected in clinical practice? *Am J Ther* 2005;12:98-103.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- L'essai préalable du paracétamol à doses et intervalles de dose corrects est recommandé en raison de la sécurité du paracétamol (versus AINS par exemple) plutôt qu'en fonction de preuves d'efficacité pertinente dans des études dans l'indication arthrose¹.
- Si cet essai est insatisfaisant, la poursuite d'un traitement par AINS au-delà de 3 mois n'est pas pour autant recommandable ni souhaitable. Un traitement par AINS à la plus petite dose et pour la période la plus courte possible reste recommandé².

- En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol, les AINS topiques et les opioïdes (faibles) sont à essayer².
- Nous ne prenons plus, dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, en considération le palier 2 de l'échelle de l'OMS pour le traitement de la douleur chez la personne âgée.

1. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.

2. NICE. Osteoarthritis : care and management. Guideline CG 177, 2014. www.nice.org.uk

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item non acceptable dans sa formulation actuelle, surtout pour un délai de 3 mois d'un traitement par AINS pour une douleur liée à l'arthrose.

H4 Corticostéroïdes à long terme (> 3 mois) en monothérapie pour une arthrite rhumatoïde : risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes¹⁻³.

1. Onishi S, Iwamoto M, Minota S. Management of elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 2010;33:1-7.

2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:28-46.

3. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:290-6.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- *Remarque : La polyarthrite rhumatoïde est un sujet qui concerne plus la deuxième ligne de soins que la première ; pour ce motif, cette pathologie n'est pas abordée dans le Formulaire MRS.*
- Les corticostéroïdes permettent d'obtenir un contrôle rapide de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde mais ont un effet limité sur l'évolution de la maladie. Des inducteurs de rémission (classiques ou biologiques) doivent être ajoutés au traitement symptomatique (analgésiques et AINS) et aux corticostéroïdes¹. Un délai de 6 mois maximum pour les corticostéroïdes semble à envisager, sur base consensuelle entre experts, au vu des données de la littérature² (absence de preuve forte).
- Les effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes en traitement prolongé sont bien identifiés.

1. CBIP. Répertoire commenté des médicaments 2015.

2. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:287-97.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item mal formulé étant donné qu'une monothérapie par corticostéroïdes n'est plus actuellement recommandée et qu'un tel traitement pourrait être poursuivi durant maximum 6 mois en attendant que les inducteurs de rémission montrent leur efficacité (sur base consuelle d'experts).

H5 Corticostéroïdes (autres qu'en injections intra-articulaires périodiques pour une douleur mono-articulaire) en cas d'arthrose : risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes systémiques^{1,2}.

1. British National Formulary volume 61, March 2011, pp 443-4.

2. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:905-15.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Des injections intra articulaires de corticostéroïdes sont utilisées en cas de douleurs liées à l'arthrose pour éviter les effets indésirables bien identifiés des corticostéroïdes administrés par voie systémique. Les corticostéroïdes systémiques n'ont pas été évalués pour le traitement de l'arthrose.

Les mises à jour plus récentes du GPC¹ cité en référence H5¹ recommandent, en cas d'échec du paracétamol, le recours à un AINS oral ou topique ou à des injections intra-articulaires de corticostéroïdes.

L'efficacité des injections intra articulaires de corticostéroïdes en cas d'arthrose est mal établie, sinon à court terme (voir Chapitre Pathologies Ostéo-articulaires du Formulaire de soins aux Personnes Agées).

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:165-74.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide pour la non utilisation de corticostéroïdes systémiques en cas d'arthrose (hors indication, bon usage du médicament), mais justification indirecte des injections intra-articulaires périodiques non acceptable.

H6 AINS ou colchicine à long terme (> 3 mois) pour le traitement chronique de la goutte s'il n'y a pas de contre-indication à la prise d'un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) : les inhibiteurs de la xanthine oxydase sont un premier choix pour un traitement prophylactique en cas de goutte^{1,2}.

1. De Leonardis F, Govoni M, Colina M, Bruschi M, Trotta F. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int* 2007;28:1-6.

2. Hoskison KT, Wortmann RL. Management of gout in older adults: barriers to optimal control. *Drugs Aging* 2007;24:21-36.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Cet item est mal formulé.
- La colchicine a été longtemps utilisée en première intention pour traiter une crise de goutte, malgré le manque de preuves robustes de son intérêt. Au vu de ses effets indésirables (y compris des décès¹, un traitement le plus court possible (quelques jours) est à recommander.
- « Les AINS sont probablement les médicaments ayant le meilleur rapport effet antalgique/effets indésirables pour la crise de goutte². » « En cas de crises récidivantes ou de complications, un traitement par l'allopurinol peut être utile (en cas d'intolérance : préparation magistrale à base de probénécide) ; un AINS, la colchicine ou un glucocorticoïde peut être administré simultanément en début de traitement... La durée optimale de la prophylaxie antiinflammatoire n'est pas établie². »
- Le délai proposé de 3 mois semble difficile à justifier pour ces deux médicaments dans cette indication, au vu des risques de ces médicaments chez les personnes âgées.

1. Rédaction Prescrire. Colchicine : encore des morts. Rev Prescrire 2014;34:266.

2. CBIP. Fiche de Transparence : Prise en charge de la goutte. Juin 2010. www.cbip.be

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item mal formulé. Il faut distinguer l'utilité d'un inhibiteur de la xanthine oxydase pour un traitement prophylactique en cas de goutte, avec ses indications précises, de l'utilité d'y adjoindre, en début de traitement, un AINS ou de la colchicine.

H7 AINS COX-2 sélectif en cas de maladie cardiovasculaire présente : risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral^{1,2}.

1. Pilotto A, Sancarlo D, Addante F, Scarcelli C, Franceschi M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. Surg Oncol 2010;19:167-72.

2. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? Lancet 2007;370:2138-51.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Après le problème du Vioxx®, les informations cachées concernant la toxicité cardiovasculaire des AINS COX-2 sélectifs (COXIBs) ont été rendues publiques et les mises en garde nécessaires ont été faites par les organismes régulateurs et reprises dans les RCP. Par exemple, le RCP du célécoxib mentionne maintenant comme contre-indications, e.a. une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV), une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral, et comme effet indésirable très fréquent, une hypertension (y compris une aggravation d'une hypertension).
- Tous ces éléments restreignent fortement une place pour un traitement avec un COXIB chez une personne âgée.
- Le diclofénac a été évalué comme à risque cardiovasculaire semblable à celui des COXIBs¹.

- Voir aussi l'item H2 de cette liste STOPP.

1. EMA. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. EMA/353084/2013.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par les revues de la littérature et l'avis de l'EMA (entre autres).

H8 AINS en même temps qu'un corticostéroïde sans IPP à titre prophylactique : risque accru d'ulcère peptique¹⁻³.

1. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf 2005;4:157-69.

2. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. Drugs Aging 2007;24:815-28.

3. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. Dig Dis 1994;12:210-22.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les patients considérés comme à risque gastro-intestinal en cas d'utilisation d'un AINS sont les suivants¹ : > 65 ans, co-morbidité sévère (essentiellement cardiovasculaire), antécédents d'ulcère peptique ou d'un ulcère compliqué (saignement, perforation), prise d'un AINS + corticoïde, aspirine, autre antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. La prise d'un ISRS pourrait être rajoutée à cette liste¹. Pour des patients à risque élevé (minimum 3 facteurs de risque), même la prise d'un AINS spécifique de la COX-2 ou d'un AINS classique en association avec un IPP présente toujours un risque résiduel très élevé.
- Pour des personnes âgées qui doivent malgré tout se voir administrer un traitement au long cours par AINS, l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons est une option défendable^{2,3} que ce soit un AINS sélectif ou non.

1. INAMI. Réunion de consensus : L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rapport du jury, novembre 2004. www.inami.fgov.be

2. PRODIGY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues. PRODIGY 2008.

3. Anonymous. Reducing NSAID-induced gastrointestinal complications. Drug Ther Bull 2011;18-21.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par des consensus professionnels.

H9 Bisphosphonate par voie orale chez les patients avec antécédent récent ou présence d'une pathologie gastrointestinale supérieure (dysphagie, œsophagite, gastrite, duodénite ou ulcère peptique ou hémorragie digestive haute) : risque de rechute/exacerbation d'œsophagite, d'ulcère de l'œsophage, de sténose œsophagienne¹⁻³.

1. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone* 2011;49:103-10.
2. Civitelli R, Napoli N, Armamento-Villareal R. Use of intravenous bisphosphonates in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5:8-13.
3. Gaudio A, Morabito N. Pharmacological management of severe postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 2005; 22:405-17.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le risque de survenue d'un problème œsophagien en cas d'ingestion incorrecte d'un comprimé de bisphosphonate est bien identifié et repris dans le RCP de ces médicaments.
- Dans le RCP de l'acide alendronique par exemple : doit être pris avec seulement de l'eau plate, strictement à jeun et au moins, une demi-heure avant le premier repas, toute autre boisson ou tout autre médicament. Une série de « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » pour faciliter le passage vers l'estomac et donc réduire la potentialité d'irritations locales et œsophagiennes/les effets indésirables est énumérée.
- De même, dans les contre-indications figurent : anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent la vidange de l'œsophage comme un rétrécissement ou de l'achalasia ; incapacité à rester debout ou assis redressé pendant au moins une demi-heure.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item valide par rapport aux RCPs de ce type de médicament.

Section I : Système urogénital

I1 Médicament anticholinergique en cas de démence ou de déficit cognitif chronique (risque d'augmentation de la confusion, d'agitation) ou de glaucome à angle fermé (risque d'aggravation brusque du glaucome) ou de prostatisme chronique (risque de rétention urinaire)^{1,2}.

1. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011;12:351-7.
2. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195-201.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les anticholinergiques utilisés dans les problèmes d'instabilité vésicale et/ou d'incontinence sont : darifénacine, fésotérodine, oxybutinine, propivéline, solifénacine, toltérodine.

- Leurs effets indésirables peuvent être importants chez les personnes âgées : sécheresse de bouche, majoration d'un glaucome, troubles cognitifs¹. Ils augmentent chez les patients âgés le risque de déclin cognitif et de mortalité². Le risque important de troubles cognitifs est la raison majeure pour éviter de prescrire cette classe thérapeutique chez les personnes âgées fragilisées³.
- Vu la balance bénéfique/risque peu favorable pour ces médicaments, nous n'en sélectionnons aucun dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

1. Ancelin ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.

2. Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477-83.

3. Medicine safety update. Anticholinergics and cognitive impairment. *Australian Prescriber* 2013;36:94.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé des études d'observation de ce type de médicament.

I2 Alpha1-bloquant sélectif en cas d'hypotension orthostatique symptomatique ou de syncope mictionnelle : risque de provoquer des syncopes récurrentes^{1,2}.

1. Lowe FC. Role of the newer alpha₁-adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms. *Clin Ther* 2004;26:1701-13.

2. British National Formulary vol. 61, March 2011: p 506.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les alpha₁-bloquants sélectifs sont indiqués pour le traitement symptomatique (troubles urinaires du bas appareil - TUBA) de l'hypertrophie bénigne de la prostate (alfuzosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) ou pour traiter l'hypertension artérielle (prazosine, térazosine). Tous ces médicaments sont contre indiqués en cas d'antécédent d'hypotension orthostatique ou de syncope (ainsi que d'insuffisance cardiaque).
- Etant donné l'évolution variable des TUBA en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, la place de ces médicaments est limitée.
- Nous n'en sélectionnons aucun dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments mais l'insuffisance cardiaque devrait être ajoutée à la liste.

Section J : Système endocrinien

J1 Sulfamidé hypoglycémiant à longue durée d'action (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride) en cas de diabète de type 2 : risque d'hypoglycémie prolongée^{1,2}.

1. Graal MB, Wolffenbuttel BH. The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:471-81.
2. Langtry HD, Balfour JA. Glimépiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55:563-84.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les sulfamidés hypoglycémiant à longue durée d'action comme le glibenclamide sont à déconseiller chez les personnes âgées¹.
 - Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous sélectionnons, après la metformine en premier choix, la gliquidone comme sulfamidé hypoglycémiant. La gliquidone a une demi-vie courte (1,5 heure) et est métabolisée à 95% par le foie, ce qui est particulièrement intéressant chez des personnes présentant une altération de la fonction rénale (de l'élimination des médicaments par la voie rénale).
 - Le chlorpropamide n'est plus commercialisé en Belgique. Le gliclazide, particulièrement sous sa forme à libération prolongée, devrait être repris dans cette liste.
1. Smits P. Orale bloed glucose verlagende geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:103-10.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correspondant à une bonne pratique médicale basée sur une évaluation comparative des bénéfices/risques potentiels de différentes alternatives thérapeutiques.

J2 Thiazolidinediones (pioglitazone) en cas d'insuffisance cardiaque : risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque^{1,2}.

1. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. *Clin Ther* 2011;33:1868-82.
2. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le risque d'insuffisance cardiaque sous pioglitazone n'est qu'un des nombreux effets indésirables de ce médicament (fractures chez la femme, prise de poids, cancer de la vessie, œdème maculaire diabétique, etc. voir RCP).
- Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous estimons qu'une balance favorable bénéfices/risques n'est pas clairement montrée et qu'il ne faut donc pas utiliser ce médicament.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item beaucoup trop limitatif sur les caractéristiques de ce médicament qui rendent son utilisation potentiellement inappropriée (donc pas uniquement en cas d'insuffisance cardiaque).

J3 Bêta-bloquant en cas de diabète sucré avec des épisodes d'hypoglycémie fréquents : risque de masquer les symptômes d'hypoglycémie^{1,2}.

1. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004;21:511-30.

2. British National Formulary vol. 61, March 2011: p 98.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le risque qu'un bêta-bloquant masque les symptômes d'hypoglycémie est bien identifié et figure dans le RCP de ces médicaments.
- Le risque semble plus faible avec des bêta-bloquants sélectifs et avec des comprimés à libération prolongée (voir RCP du métoprolol).
- La décision du choix d'un bêta-bloquant doit être individualisée en fonction du rapport bénéfice/risque potentiel et des alternatives thérapeutiques possibles.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item insuffisamment précis: le risque concerne davantage les bêta-bloquants non cardiosélectifs et le risque versus bénéfice potentiel peut être individuellement fort variable.

J4 Estrogène en cas d'antécédent de cancer du sein ou de thromboembolie veineuse : risque accru de récurrence^{1,2}.

1. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009;115:936-45. Erratum in: *Cancer* 2009;115:1587.

2. Diergaarde B, Potter JD, Jupe ER, et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1751-9.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- La présence d'un antécédent de cancer du sein ou de thromboembolie veineuse est une contre-indication figurant dans le RCP des médicaments estrogéniques.
- La place d'un traitement par estrogène chez les femmes âgées est très limitée. Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous ne retenons comme indications que l'atrophie uro-génitale et les infections urinaires récidivantes chez la femme ménopausée, pour un traitement uniquement local avec de l'estriol. Un antécédent de cancer du sein ou de thromboembolie veineuse représente une contre-indication également pour les présentations locales d'estriol (RCP).

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments.

J5 Estrogène oral sans progestatif chez des patientes sans hystérectomie : risque de cancer de l'endomètre¹⁻³.

1. Dick SE, DeWitt DE, Anawalt BD. Postmenopausal hormone replacement therapy and major clinical outcomes: a focus on cardiovascular disease, osteoporosis, dementia, and breast and endometrial neoplasia. *Am J Manag Care* 2002;8:95-104.

2. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.

3. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne qu'un Traitement Hormonal Substitutif (THS) accroît le risque d'hyperplasie endométriale, affection favorisant l'émergence d'un cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestagène à l'estrogène réduit ce risque d'hyperplasie sans pour autant le supprimer complètement
- La place d'un traitement par estrogène chez les femmes âgées est très limitée. Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous ne retenons comme indication que l'atrophie uro-génitale et les infections urinaires récidivantes chez la femme ménopausée, pour un traitement uniquement local avec de l'estriol.
- Un THS n'est pas indiqué en prévention primaire et secondaire des affections cardiovasculaires, de la démence ou de la perte des capacités cognitives chez les femmes ménopausées. Un THS est efficace dans la prévention des fractures dues à l'ostéoporose après la ménopause mais cette option thérapeutique ne se justifie que chez les femmes pour lesquelles le risque est important et pour lesquelles un autre traitement n'est pas possible¹.

1. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item correct pour son affirmation pour les femmes ménopausées sans hystérectomie mais qui fait l'impasse sur une réflexion sur l'intérêt d'un tel traitement.

J6 Androgènes en l'absence d'hypogonadisme primaire ou secondaire : risque de toxicité des androgènes, aucun bénéfice prouvé en dehors de l'indication hypogonadisme^{1,2}.

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Task Force Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.

2.Kazi M, Geraci SA, Koch CA. Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men. Am J Med 2007;120:835-40.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les RCP des médicaments à base de mestérolone et de testostérone précisent bien qu'ils ne sont indiqués qu'en cas d'hypogonadisme masculin confirmé (par des signes cliniques et des examens biologiques) et que le cancer de la prostate est un des effets indésirables de ces médicaments. Les contre-indications, interactions (antagonistes de la vitamine K), mises en garde spéciales et précautions particulières de ces médicaments sont (très) nombreuses.
- Le RCP de la nandrolone reprend comme indication un bilan azoté négatif mais cette indication est discutable¹.

1. CBIP. Répertoire commenté des médicaments 2015.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé (sauf nandrolone) par le respect des RCPs de ces médicaments.

Section K : Médicaments reconnus pour augmenter le risque de chutes chez les personnes âgées

K1 Benzodiazépines : sédation, peuvent entraîner une diminution de l'état de conscience, des troubles de l'équilibre^{1,2}.

1. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. Drugs Aging 2012;29:359-76.

2. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009; 169:1952-60. Erratum in: Arch Intern Med 2010;170:477.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Les benzodiazépines présentent plusieurs effets indésirables qui peuvent représenter des facteurs de risque de chute : somnolence, confusion, troubles de la concentration et de la mémoire, aggravation des troubles cognitifs ou de la démence, réaction paradoxale, faiblesse musculaire, ataxie (RCP du lorazépam).

Les hypnotiques (benzodiazépines comme Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zaléplon) - voir ci-dessous item K4) et les sédatifs figurent parmi les classes de médicaments favorisant les chutes chez les personnes âgées comme constaté dans la réalité quotidienne¹.

1. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatrics 2014;14:40.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments et par un faisceau d'études d'observation.

K2 Neuroleptiques : risque de dyspraxie à la marche, de parkinsonisme^{1,2}.

1. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012;29:15-30.
2. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60. Erratum in: *Arch Intern Med* 2010;170:477.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- L'existence d'une maladie de Parkinson est une contre-indication à l'utilisation de la majorité des neuroleptiques (voir item D6). Les effets extrapyramidaux de ces médicaments sont bien décrits dans leur RCP. La clozapine pourrait être utilisée¹.
- Il ne faut pas oublier dans cette catégorie de médicaments tous les neuroleptiques "cachés" (comme le métoclopramide par exemple).
- Les neuroleptiques figurent parmi les classes de médicaments favorisant les chutes chez les personnes âgées dans la réalité quotidienne².
- La maladie de Parkinson en elle-même est un facteur de risque de chutes.

1. Rédaction Prescrire. Quel neuroleptique chez les parkinsoniens? *Revue Prescrire* 2001;21:567-8.
2. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls : a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics* 2014;14:40.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments et par des constats dans la pratique.

K3 Médicaments vasodilatateurs (alpha1-bloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés d'action prolongée, IECA, sartans) en cas d'hypotension orthostatique persistante (chutes répétées de la pression artérielle systolique ≥ 20 mm Hg) : risque de syncope, de chute^{1,2}.

1. Aronow WS. Treating hypertension in older adults: safety considerations. *Drug Saf* 2009;32:111-8.
2. Verhaeverbeke I, Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. *Drug Saf* 1997;17:105-18.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

La liste des médicaments qui causent ou aggravent une hypotension artérielle est longue ; il s'agit de médicaments antihypertenseurs (diurétiques thiazides, antagonistes calciques, IECA et sartans, alpha-bloquants) mais aussi d'un effet indésirable d'autres médicaments (antidépresseurs imipraminiques, lévodopa et agonistes dopaminergiques, certains neuroleptiques et encore beaucoup d'autres médicaments¹.

1. Rédaction Prescrire. Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015. Fiche E2h Hypotension artérielle médicamenteuse en bref.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments mais la liste est incomplète.

K4 Hypnotiques Z (zopiclone, zolpidem, zaléplon) : risque de sédation diurne prolongée, d'ataxie^{1,2}.

1. Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev* 2010;14:259-67.

2. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, et al. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:535-42.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les hypnotiques (benzodiazépines comme Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zaléplon) – voir ci-dessus item K1) et les sédatifs figurent parmi les classes de médicaments favorisant les chutes chez les personnes âgées¹.
- Le zolpidem est associé à un risque de chute avec fracture de hanche semblable à celui observé avec des benzodiazépines².

1. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics* 2014;14:40.

2. Finkle WD, Der JS, Greenland S et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1883-90.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments et par des constats dans la pratique.

Section L : Médicaments analgésiques

L1 Opiïdes forts par voie orale ou transdermique (morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, diamorphine, méthadone, tramadol, péthidine, pentazocine) comme traitement de première ligne pour une douleur légère (à modérée) : non respect de l'échelle de la douleur de l'OMS avec ses paliers^{1,2}.

1. World Health Organization (WHO). Cancer pain relief. With a guide to opioid availability, 2nd ed. Geneva 1996: WHO. ISBN 92-4-154482-1.

2. Scoping Document for WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses, Geneva 2012, GRC-08-04-0052A, p 9. www.who.int accessed Dec 28, 2012.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les paliers de traitement médicamenteux de la douleur proposés par l’OMS ont été élaborés pour les soins palliatifs mais ils sont également utilisés, par extension, pour toutes les douleurs (non neuropathiques).
- Le paracétamol reste le traitement de première ligne, particulièrement chez les personnes âgées chez lesquelles les AINS ont potentiellement beaucoup plus d’effets indésirables.
- En Belgique, le tramadol, la pentazocine et la tilidine sont considérés comme des opioïdes faibles ainsi que l’association de codéine avec du paracétamol. Nous ne sélectionnons aucun de ces opioïdes faibles dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.
- Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, nous ne prenons plus en considération le palier 2 de cette échelle de la douleur de l’OMS, aucun opioïde léger ne rentrant dans nos critères de sélection.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

Item difficilement utilisable dans la pratique : confusion entre opioïdes forts et faibles ; lors d’une évaluation ponctuelle, les antécédents de traitement ne sont pas toujours disponibles. Un item concernant l’utilisation de systèmes transdermiques uniquement après stabilisation de la douleur sous morphine serait plus adéquat.

L2 Utilisation régulière d’opioïdes (par opposition à une utilisation à la demande, pro re nata - PRN) sans prise d’un laxatif concomitante : risque de constipation sévère^{1,2}.

1. Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly. Clin Geriatr Med 1996;12:489-500.

2. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004;112:372-80.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- En dehors d’une douleur post-opératoire, la place d’une utilisation à la demande d’opioïdes chez la personne âgée nous semble très peu documentée, particulièrement en cas de douleur aiguë et chez la personne âgée, sauf certaines indications en médecine d’urgence (douleur abdominale aiguë, colique biliaire, infarctus du myocarde, colique néphrétique, œdème pulmonaire aigu) (voir Formulaire de soins aux Personnes Agées Trousse d’urgence).
- Un traitement préventif de la constipation est recommandé dans tous les guides de pratique à propos de la morphine en usage régulier et dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées également (mesures hygiéno-diététiques et sorbitol).

APPRÉCIATION DE L’ITEM

Item validé par le respect des guides de pratique concernant ces médicaments.

L3 Opiïdes à action prolongée sans opioïdes à action brève pour des accès douloureux paroxystiques (spontanés) : risque de persistance d'une douleur¹⁻⁴.

1. Johnson AG, Seideman P, Day RO. Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Recognition, management and avoidance. *Drug Saf* 1993;8:99-127.
2. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007;24:815-28.
3. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:157-69.
4. Peura DA. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med* 2004; 117 Suppl 5A: 63S-71S.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les références données ne concernent pas l'item proposé.
- Le Formulaire de soins aux Personnes Agées mentionne : En cas d'accès douloureux paroxystique (c.-à-d. une exacerbation, à début rapide, transitoire de la douleur, d'intensité modérée à sévère, survenant sur fond douloureux contrôlé par opioïdes), une dose supplémentaire de morphine à action directe peut être administrée¹⁻³.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. November 2008. www.sign.ac.uk
2. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
3. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijnen Palliatieve Zorg. In: de Graeff A, van Bommel JM, van Deijck RH et al. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Vereniging van Integrale Kankercentra, 2010. Version la plus récente sur <http://www.pallialine.nl>.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des guides de pratique concernant ces médicaments.

Section N : Charge anticholinergique des médicaments

L'utilisation concomitante de deux ou plusieurs médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (par exemple les antispasmodiques vésicaux, les antispasmodiques intestinaux, les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques de première génération) : risque de toxicité anticholinergique accrue¹⁻³.

1. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48.
2. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:751-65.
3. Karimi S, Dharia SP, Flora DS, Slattum PW. Anticholinergic burden: clinical implications for seniors and strategies for clinicians. *Consult Pharm* 2012;27:564-82.

COMMENTAIRE DE FARMAKA

- Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques augmentent le risque de déclin cognitif et de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans en cas d'usage prolongé¹ et avec un effet cumulatif de ces médicaments².
- Les médicaments anticholinergiques peuvent additionner leurs effets indésirables avec comme conséquences cliniques les plus graves : rétention urinaire, iléus paralytique, crise de glaucome aigu à angle fermé, pseudodémence avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire et du comportement³.
- Des listes de médicaments avec effet atropinique à visée thérapeutique et de médicaments avec un effet atropinique indésirable sont accessibles³.
- L'ampleur de l'effet anticholinergique d'un médicament est parfois rapportée de manière fort variable⁴.
- Les RCPs de ces médicaments mentionnent le risque lié à chacun d'entre eux et les interactions pharmacologiques mais il reste au praticien à faire le lien entre les différents médicaments possédant ces propriétés.

1. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.

2. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.

3. Rédaction Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. Le syndrome atropinique en bref.

4. Salahudeen MS, Duffell SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015;15:31.

APPRÉCIATION DE L'ITEM

Item validé par le respect des RCPs de ces médicaments. Seule une révision de l'ensemble du traitement médicamenteux d'un patient permet de prendre conscience du risque.