

Les dix prescriptions médicamenteuses à éviter chez la personne âgée

Thomas Vogel

Pôle de Gériatrie, Rhumatologie, Médecine interne Hautepierre, Nutrition,
Endocrinologie, Diabétologie (GeRMiNED)
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, HUS
Vice Doyen Formation, UFR Médecine Strasbourg



Association des
Pharmaciens
Hospitaliers
D'Alsace et de
Lorraine



Déclarations légales

- Absence de liens d'intérêts particuliers à ce jour dans le cadre de cette présentation
 - Loi du 4 mars 2002 (article L 4113-13 du code de la santé publique) et décret du 28 mars 2007
- Je déclare faire état dans ma présentation de données confirmées.... **mais également de vous exposer certaines incertitudes!!!**
 - article R.4127-13 du code de la santé publique



Polymédication du sujet âgé: 40-50%

Morin L. et al, Clin Epidemiol. 2018; 10: 289–298



Environ 90% des >70 ans consomment au moins 1 médicament.

Nombre moyen de médicaments :

8 chez les 70-80 ans

9,61 pour les 80/90 ans

9,92 pour les 90/100 ans

8,11 médicaments pour les > 100 ans

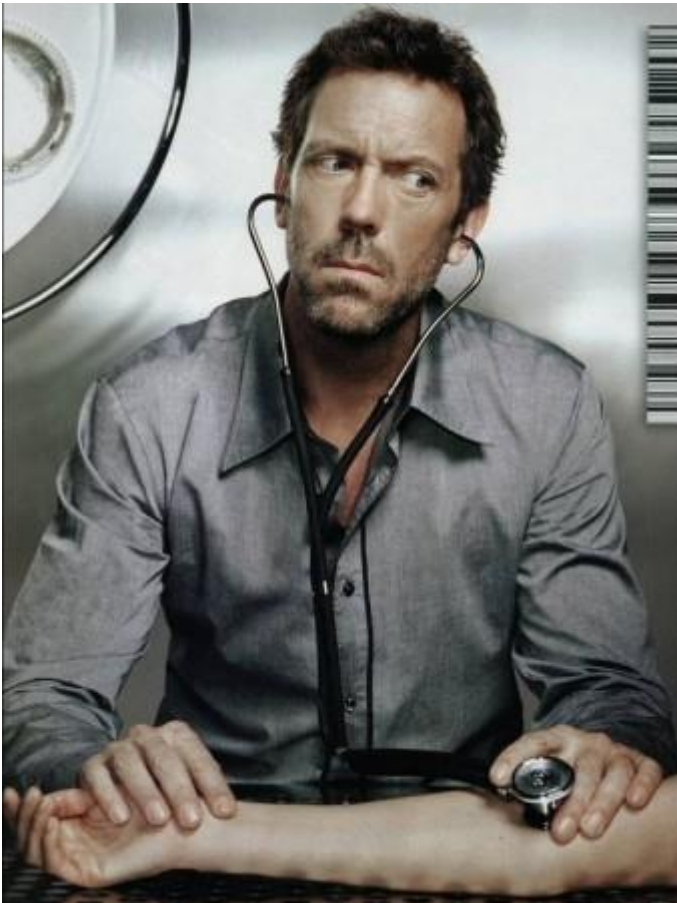
données EGB 2011):

EGB: Echantillon généraliste de bénéficiaires

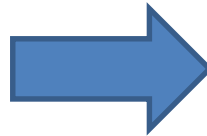
Mais définition non consensuelle:

Masnoon N. BMC Geriatr. 2017; 17: 23

Après 85 ans: ↓ EBM



Médecine basée sur
les preuves: **EBM**



- Médecin seul face à son patient
- « Pressions » irrationnelles
- Préférences du patient
- Pronostic de la maladie
- Leader d'opinion
- Coût de la santé
- **PRIMUM NON NOCERE**

«....Médecine individualisée
au lit du malade... »

Hétérogénéité du vieillissement



**Fauja Singh 1/11/1911
(Toronto 2011)**

Kényan Kelvin Kiptum avec le temps de 2 h 0 min 35 s,
établi le 8 octobre 2023 lors du marathon de Chicago,
aux États-Unis

≠



Différents types de vieillissement

- **Vieillissement pathologique: « too bad »**
 - Présence de pathologies chroniques: dépression, démence, maladies cardio-vasculaires, arthrose
 - Limitations fonctionnelles, dépendance lourde
- **Vieillissement usuel, habituel: « frail »**
 - Absence de retentissement significatifs des pathologies
 - Atteinte « usuelle » (moyenne) de certaines fonctions
 - Diminutions des capacités de réserve (fragilité)
 - Risque de « décompensation » au moment d'un stress
- **Vieillissement réussi (10%-35%): « too good »**
 - Absence de retentissement des pathologies chroniques
 - Atteinte « minime » de certaines fonctions
 - Maintien des capacités fonctionnelles
 - Résilience

Quel patient traïter (ex statines)?

—« Too bad »: **NON MAIS**

—« Frail »: **OUI MAIS**

—« Too Good »: **OUI+++**

Schutz-Based Medicine

PMI: caractéristiques

- **“Over-Use”**
 - **Bénéfices incertains (EBM), ou non évalués**
 - Surdosage
 - Durée de traitement excessive
- **“Under-Use”**
 - **Absence de prescription de la molécule nécessaire**
 - Inobservance
 - Soudosage: $\frac{1}{2}$ dose systématique chez le sujet âgé
- **“Mis-Use”**
 - **Risques > bénéfices: « risque de tuer le malade »**
 - Interactions: médicaments-médicaments, médicaments-maladie

PMI: quelques exemples

- **Over-use**

- Vasodilatateurs
- Veinotoniques
- Statines après 82 ans
- TNT transdermique = paracétamol!

- Mis-use

- Under-use

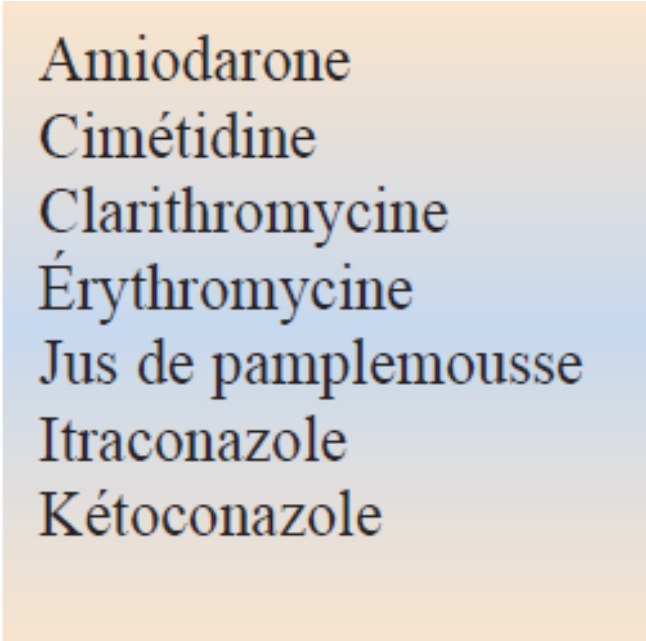
PMI: quelques exemples

- Over-use
- Mis-use
- Under-use
 - Insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu:
BETA-BLOQUANTS, IEC
 - Anticoagulation dans la fibrillation atriale: avec
l'arrivée des AOD = UNDER-USE + MIS-USE!!
 - **Douleur** (dément non communiquant+++)
 - **Ostéoporose**: depuis la saga « ranélate de strontium »
 - **Dépression...**

Les dix prescriptions médicamenteuses à éviter chez la personne âgée

Préambule pharmacologique

- Cytochrome 3A4: > 50% molécules
 - Inhibiteurs
- P glycoprotéine
 - Inhibiteurs

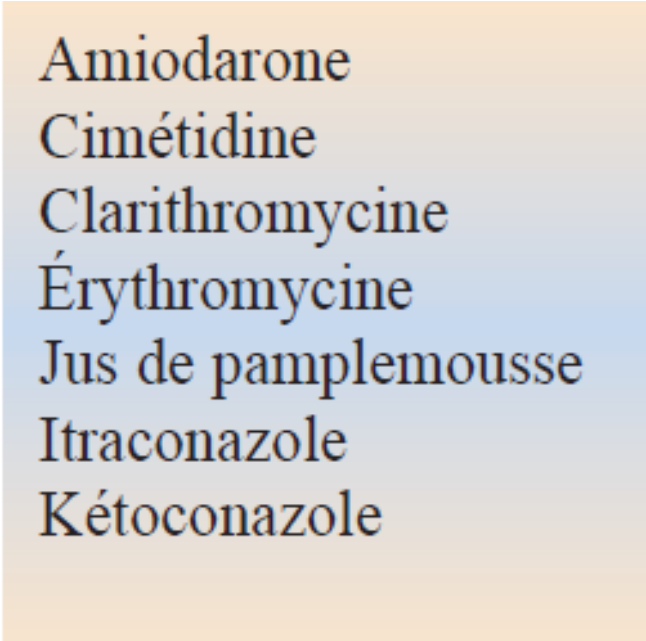


Amiodarone
Cimétidine
Clarithromycine
Érythromycine
Jus de pamplemousse
Itraconazole
Kétoconazole

Inhibition CYP 3A4 et/ou Pgp: augmentation quantité substrat

Préambule pharmacologique

- Cytochrome 3A4: > 50% molécules
 - Inhibiteurs
- P glycoprotéine
 - Inhibiteurs



Amiodarone
Cimétidine
Clarithromycine
Érythromycine
Jus de pamplemousse
Itraconazole
Kétoconazole

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des substrats de la Pgp et du CYP3A4.....

CASES

Bleeding associated with coadministration of rivaroxaban and clarithromycin



Figure 1: Computed tomography of the thorax of a 65-year-old man with hemoptysis, showing bilateral parenchymal opacities, including ground-glass opacity and consolidation, consistent with pulmonary hemorrhage. Bilateral pleural effusions are also present.

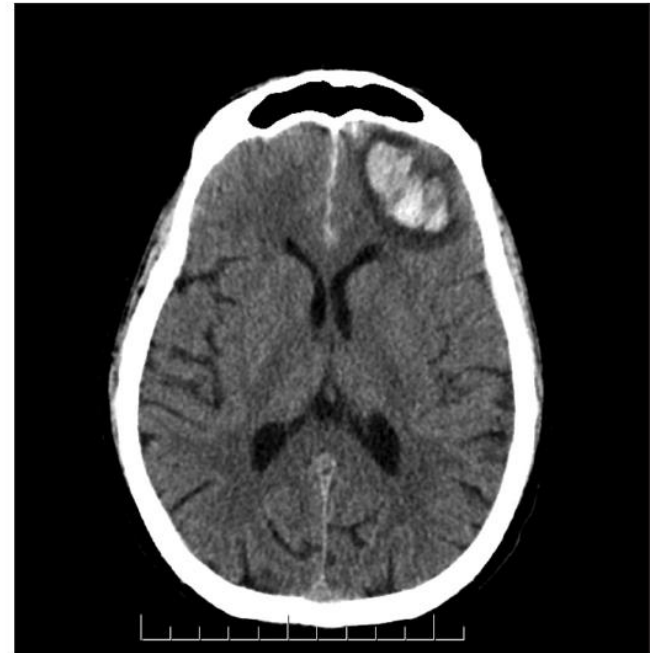


Figure 2: Computed tomography of the head, showing intracranial hemorrhage in the left frontal lobe.

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

[illegible][illegible][illegible]

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan				■				■	
carbamazépine	■			■				■	■
cyclophosphamide		■						■	
dexaméthasone		■	■	■	■			■	■
efavirenz		■						■	
elvitégravir				■				■	
éthanol							■	■	
étravirine								■	
felbamate								■	
ifosfamide								■	

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
isoniazide							■		
lansoprazole	■								
légumes (chou, brocoli)	■								
méprobamate								■	
métamizole		■						■	
millepertuis								■	■
modafinil	■	■						■	
névirapine		■						■	■
oméprazole	■								
oxcarbazépine								■	

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
phénobarbital		■		■	■			■	■
phénytoïne				■	■			■	■
primidone		■		■	■			■	■
rifabutine								■	■
rifampicine		■	■	■	■			■	■
ritonavir	■	■		■	■				
tabac (goudrons)	■						■		
vinblastine								■	■

Remerciements: BAUSSON Johanna

On ne parlera pas des statines...

- Prévention I: max 75 ans
- Prévention II: max 82 ans



Mais l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence...



Mais...



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 40, 3516–3525
doi:10.1093/eurheartj/ehz458

CLINICAL RESEARCH

Prevention and epidemiology

Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France

Philippe Giral^{1†}, Anke Neumann^{2†}, Alain Weill², and Joël Coste^{2,3*}

¹Department of Endocrinology, Metabolism and Prevention of Cardiovascular Diseases, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France;

²Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse nationale d'assurance maladie, Cnam), Paris, France; and ³Biostatistics and Epidemiology Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France



Conclusion

Statin discontinuation was associated with a 33% increased risk of admission for cardiovascular event in 75-year-old primary prevention patients. Future studies, including randomized studies, are needed to confirm these findings and support updating and clarification of guidelines on the use of statins for primary prevention in the elderly.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this cohort study, among older adults receiving long-term statin treatment, discontinuation of statins was associated with a higher rate of MACE compared with statin continuation in both the primary and the secondary prevention cohorts. These findings suggest a need for robust evidence from randomized clinical trials.

Mais l'arrêt des statines après 75 ans pourrait être associé à une augmentation des événements cardiovasculaires....

JAMA
Network | Open



Original Investigation | Cardiology

Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark

Wade Thompson, PharmD, PhD; Lucas Morin, PhD; Dorte Ejg Jarbel, MD, PhD; Jacob Harbo Andersen, MSc; Martin Thomsen Ernst, MSc; Jesper Bo Nielsen, PhD; Peter Haastруп, MD, PhD; Morten Schmidt, MD, PhD; Anton Pottegård, MScPhM, PhD, DMSc

JAMA Network Open. 2021;4(12):e2136802.



On ne parlera pas des médicaments à ne pas écraser... « *LP / dosage plasmatique* »

Alpress LP 2,5mg et 5mg	Prazosine	C02C	ADRENOLYTIQUES A ACTION PERIPHERIQUE	Comprimé LP osmotique		Ne pas casser, ni broyer, ni mâcher
Altéis 10mg, 20mg et 40mg	Olmésartan	C09C	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II	Comprimé pelliculé		Au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, ne pas mâcher
Bi-tildiem LP 90mg et 120mg	Diltiazem	C08D	INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS	Comprimé enrobé		Ne pas croquer
Ceris 20mg	Trospium	G04B	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	Comprimé enrobé		Goût très amer. A avaler avec un grand verre d'eau, à jeun.
Haldol 1mg et 5mg	Halopéridol	N05A	ANTIPSYCHOTIQUES	Comprimé		Ne pas croquer ni écraser. Ne pas mâcher. Avaler avec de l'eau.
Isoptine LP 240mg	Verapamil	C08D	INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS	Comprimé pelliculé sécable		A administrer au cours ou en fin de repas
Loxapac 25mg, 50mg et 100 mg	Loxapine	N05A	ANTIPSYCHOTIQUES	Comprimé pelliculé		
Amoxicilline/ acide clavulanique Arrow 500mg/62,5mg	Amoxicilline/acide clavulanique	J01CR	ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIBITEURS DE BETALACTAMINE INCLUS	Comprimé pelliculé		Prendre le médicament de préférence en début de repas

Une petite histoire...

A 38-year-old woman with multiple medical problems presented to the hospital in acute respiratory distress and was diagnosed with acute pulmonary edema and pneumonia. After initial stabilization, her medications were changed to oral hydralazine, labetalol, and nifedipine XL. These medications were crushed and administered through a nasogastric tube. The patient developed worsening bradycardia with hypotension and experienced asystolic cardiac arrest. She was resuscitated; however, the following morning, another dose of labetalol and nifedipine XL was crushed and administered through the nasogastric tube. She again developed worsening bradycardia with hypotension and ultimately died.

Schier JG et coll. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother*. 2003 37(10): 1420-3

Pr Laurent MONASSIER

10. Nefopam sur un sucre.... Et maintenant nefopam 30 mg cp



Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires »	
Place dans la stratégie thérapeutique	NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé (B/30) est une option thérapeutique dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à la spécialité ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës. La Commission considère que NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé, générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës. La Commission rappelle que le néfopam n'a pas d'AMM dans les douleurs chroniques.
Population cible	Le nombre de patients susceptibles d'être traités par du néfopam sous forme orale peut être estimé à environ 1,1 million. La population cible de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est restreinte aux patients traités dans le cadre de douleurs aiguës et reste à préciser.

10. Nefopam

- Inhibiteur recapture 5-HT et dopamine + **anticholinergique**
- Mécanisme d'action incomplètement élucidé
- Efficacité:
 - Absence d'étude évaluant l'efficacité du néfopam par voie orale versus placebo dans la douleur postopératoire aiguë
- Profil de pharmacodépendance de type psychostimulant:
 - Réservé au traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës.

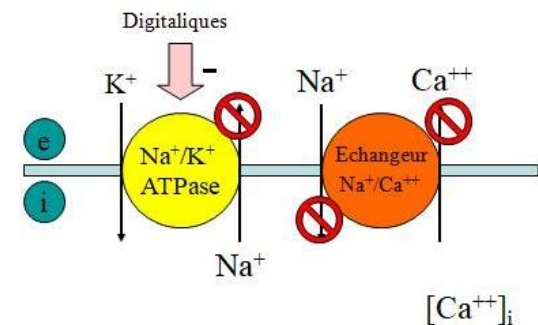
Le profil de tolérance du néfopam comporte des effets indésirables très fréquents (somnolence, nausées, hyperhidrose) et des effets atropiniques fréquents (vertiges, tachycardie, palpitations, bouche sèche, rétention urinaire).³² Le produit expose aussi à des réactions d'hypersensibilité parfois graves. Le néfopam est un médicament à risque de pharmacodépendance.

9. Digoxine

9. Digoxine

- Molécule chronotrope négative, dromotrope négative, bathmotrope positive et inotrope positive
- Marge thérapeutique étroite
- Dépendance rénale
- Toxicité accrue en présence d'une hypokaliémie
- I Cardiaque à FE altérée: ↑mortalité?
- Prescription au long cours: SAV
- FA rapide?

1. Toxicité « périphérique »: rôle de l'hypokaliémie et de l'hypercalcémie



8. Colchicine

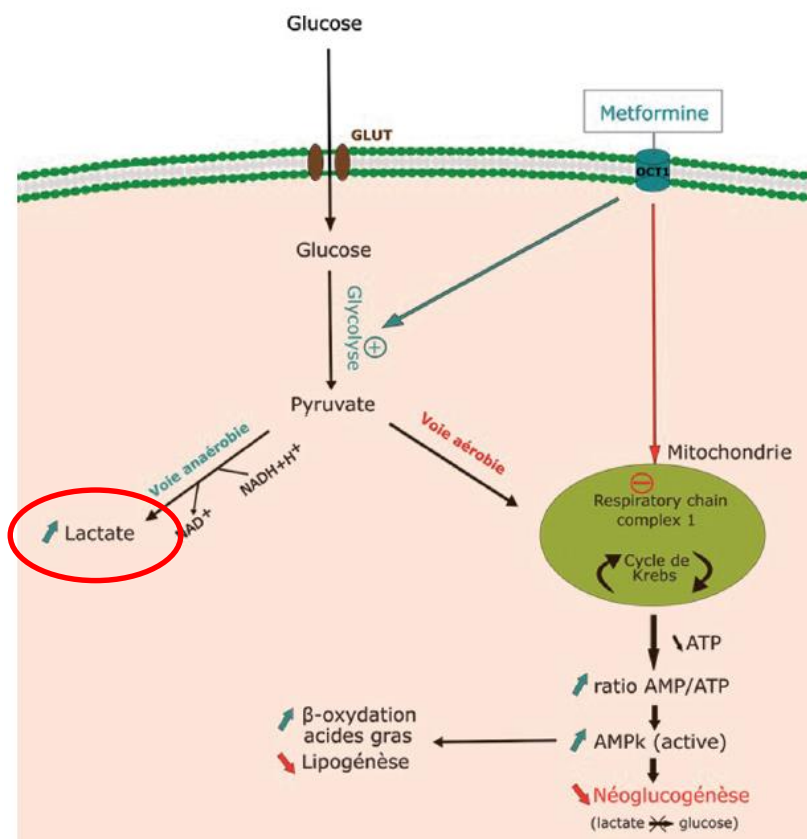
8. Colchicine

- Marge thérapeutique étroite
- EI: diarrhée: attention risque de surdosage
- Surdosage: rare mais gravissime
- Surdosage non intentionnel (pas IMV): macrolides, inhibiteurs Cyp 3A4, ciclosporine
- Tiemonium: anticholinergique
- Opium: dépendance
- ↑ AVK, statines
- Alternative thérapeutique: glucocorticoïde per os

8 Ex aequo: metformine?

8 Ex aequo: metformine?

La metformine entre dans la cellule hépatique et musculaire par le récepteur OCT1, où elle exerce une action inhibitrice sur le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il en résulte une diminution de la production d'ATP avec augmentation du ratio AMP/ATP qui déclenche l'activation de l'AMPkinase. La phosphorylation de l'AMP kinase exerce un effet inhibiteur sur la néoglucogenèse et augmente la bêta-oxydation des acides gras. Des études récentes montrent que la metformine agit également sur l'AMP kinase directement par un processus lysosomal et qu'il existe des mécanismes d'inhibition de la néoglucogenèse sans passer par l'AMPkinase (non représentés sur le schéma). En parallèle, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse dans le foie et le muscle et oriente le métabolisme du glucose vers la voie anaérobie qui aboutit à la production de lactate.



L'acidose lactique ne dépend pas que de l'insuffisance rénale....

- L'insuffisance rénale aiguë: la metformine étant excrétée exclusivement par le rein, le risque d'acidose lactique secondaire à l'accumulation de la molécule est proportionnel au stade de l'insuffisance rénale aiguë.¹⁰
- La présence concomitante d'un défaut de perfusion/oxygénation tissulaire favorisant la production de lactate dysoxique (par exemple: sepsis, ischémie, etc.).
- L'existence préalable ou concomitante d'une insuffisance hépatocellulaire.⁶
- Le polymorphisme génétique du transporteur OCT1 hépatique et OCT2/MATE1 rénal modifie les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule et peut favoriser l'acidose lactique.¹¹

Rev Med Suisse 2019; 15: 422-6

7. Tramadol

7. Tramadol



TRAMADOL

Soupe pharmacologique....



MORPHINE

Pr. Laurent Monassier
Laboratoire de Neurobiologie
et Pharmacologie
Cardiovasculaire,
**Faculté de Médecine
de Strasbourg**

7. Tramadol: pharmacodynamie

- ❑ **Un agoniste opioïde μ :** confusion mentale, bradypnée, constipation, dépendance
- ❑ **Un agoniste opioïde κ :** hallucinations
- ❑ **Un agoniste α_2 adrénergique:** hypotension, hypotension orthostatique, bradycardie, blocs de conduction, syncope
- ❑ **Un antidépresseur inhibiteur mixte de recapture de sérotonine et de noradrénaline:** euphorisant, stimulant, syndrome sérotoninergique, risque hémorragique

7. Tramadol

- Métabolisé par le cytochrome **CYP 2D6** qui présente un important polymorphisme génétique mondial:
 - Absent chez 7% de la population caucasienne: absence d'effet antalgique
 - Métaboliseur ultra-rapide: 7% de la population caucasienne (≈ 1% Nord de l'Europe, ≈ 30% Ethiopie): effets indésirables++++
- Ne jamais associer le tramadol et la codéine
- Tramadol sol buv 100mg/ml; 1goutte= 2,5mg ?????
= « *Solution buvable : Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. ».*
VIDAL
- **CYP 2D6:** oxycodone, codéine (3 méthylmorphine → morphine)

7. Tramadol

1^{er} mars 2025, ordonnance sécurisée: tramadol,
codéine, dihydrocodéine

6. Antihypertenseurs cachés

6. Hypotenseurs cachés

- Neuroleptiques (antipsychotiques): cyamémazine
- Antidépresseurs tricycliques: amitriptyline
- Certains IRS: mirtazapine
- Anti-H1 sédatifs: alimémazine
- Antalgique: tramadol
- Diurétique: furosémide
- Gliflozines: empa /dapa (situation d'hypovolémie)
- Alpha bloquant urologique



6. Ex aequo : IPP



- Effet rebond /dépendance ?
- Diarrhée à CD, SCS
- Pneumopathie
- Ostéoporose, FESF
- Hypomagnésémie
- Hyponatrémie
- Néphrite interstitielle
- Cancer: estomac, tumeur carcinoïde?
- Risque CV: ↓ effet aspirine ?, ↓ effet clopidogrel (Cyp 2C-19)
moins marqué sous pantoprazole?
- Carence en vitamine B12

Rev Med Suisse 2015; 11: 1665-71

O. Reinberg

5. Certains antiarythmiques dans certains contextes....

- Les anti-arythmiques pour le maintien du rythme sinusal après cardioversion pour la fibrillation atriale
 - Sotalol: ↑ mortalité
 - Flécaïnide: effet pro-arythmogène



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

[Intervention Review]

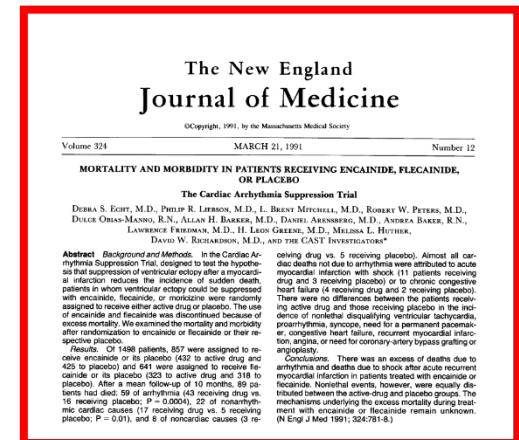
Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation

Lucie Valembois¹, Etienne Audureau², Andrea Takeda³, Witold Jarzebowski⁴, Joël Belmin⁵, Carmelo Lafuente-Lafuente¹

¹Service de Gériatrie à Orientation Cardiologique et Neurologique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Ivry-sur-Seine, France. ²Service de Santé Publique, Hôpital Henri-Mondor, APHP, Université Paris 12 UPEC, Créteil, France. ³Institute of Health Informatics Research, University College London, London, UK. ⁴Court Séjour Gériatrique, Centre Hospitalier de Bastia, Bastia, France. ⁵La Triade - Service Hospitalo-Universitaire de Gériatrie, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), Paris, France

Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review)

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



- Flécaïnide après un SCA-ST: ↑ mortalité

5 Ex aequo Nicorandil

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Nicorandil et ulcérations graves

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

L'Afssaps, à la suite de notifications et de publications de nouvelles localisations d'ulcérations graves attribuées au nicorandil, souhaite vous informer sur le risque d'ulcérations cutanées et muqueuses associé au traitement :

- Les ulcérations buccales ou anales sont des effets indésirables déjà connus du nicorandil mais de nouvelles localisations ont été observées : au niveau de l'ensemble des muqueuses du système digestif, mais aussi la peau, les zones péristomiales, l'appareil génital.
- Des cas exceptionnels de localisation au niveau de la cornée ont également été rapportés.
- Ces ulcérations peuvent être de localisation multiple chez un même patient.
- Elles surviennent parfois tardivement après le début du traitement (après quelques mois, voire plusieurs années) et plus fréquemment aux doses thérapeutiques élevées (supérieures à 20 mg).
- Le retard au diagnostic, fréquent, peut entraîner une aggravation des ulcérations vers des abcès, perforations, des hémorragies ou fistules.
- La survenue de ces ulcérations doit conduire à l'arrêt définitif du nicorandil.
- L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement en l'absence de complications.

Informations complémentaires

Les spécialités à base de nicorandil (ADANCOR®, IKOREL® et génériques - comprimés à 10 ou 20 mg) sont indiquées dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort, en monothérapie ou en association à d'autres anti-angineux.

Les premiers cas d'ulcérations rapportés avec le nicorandil étaient des ulcérations buccales, notamment des aphtes, puis des ulcérations anales, qui sont mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) respectivement depuis 1997 et 2003.

Depuis, d'autres localisations d'ulcérations ont été rapportées au réseau de Pharmacovigilance ou publiées dans la littérature, en particulier : langue, pharynx, intestin grêle, colon, sigmoïde, rectum, anus, vulve, vagin, pénis, prépuce, peau, zone péristomiale, cornée.

Les localisations peuvent être multiples chez un même patient, à la fois cutanées et muqueuses, et peuvent survenir de manière conjointe ou séquentielle.

Le délai de survenue peut être long, allant de plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement.

L'incidence des cas est supérieure pour les patients traités à des doses thérapeutiques importantes (supérieures à 20 mg/jour).

Ces ulcérations peuvent être graves et ont parfois nécessité des hospitalisations pour prise en charge des complications (abcès, fistules, hémorragies, perforations).

De plus, le délai du diagnostic est souvent retardé de plusieurs mois, contribuant à la survenue de ces complications.

Les traitements symptomatiques ou palliatifs (par exemple colostomie de décharge en cas d'ulcération anale) sont habituellement inefficaces voire des facteurs aggravants (par exemple la prescription de glucocorticoïdes en cas d'une ulcération gastro-intestinale pourrait favoriser la perforation).

Seul l'arrêt définitif du traitement entraînera le plus souvent la cicatrisation des ulcérations, intervenant en quelques semaines à plusieurs mois en fonction de la gravité de l'atteinte.



Figure 2. Eroding ulcer exposing the glans in patient B

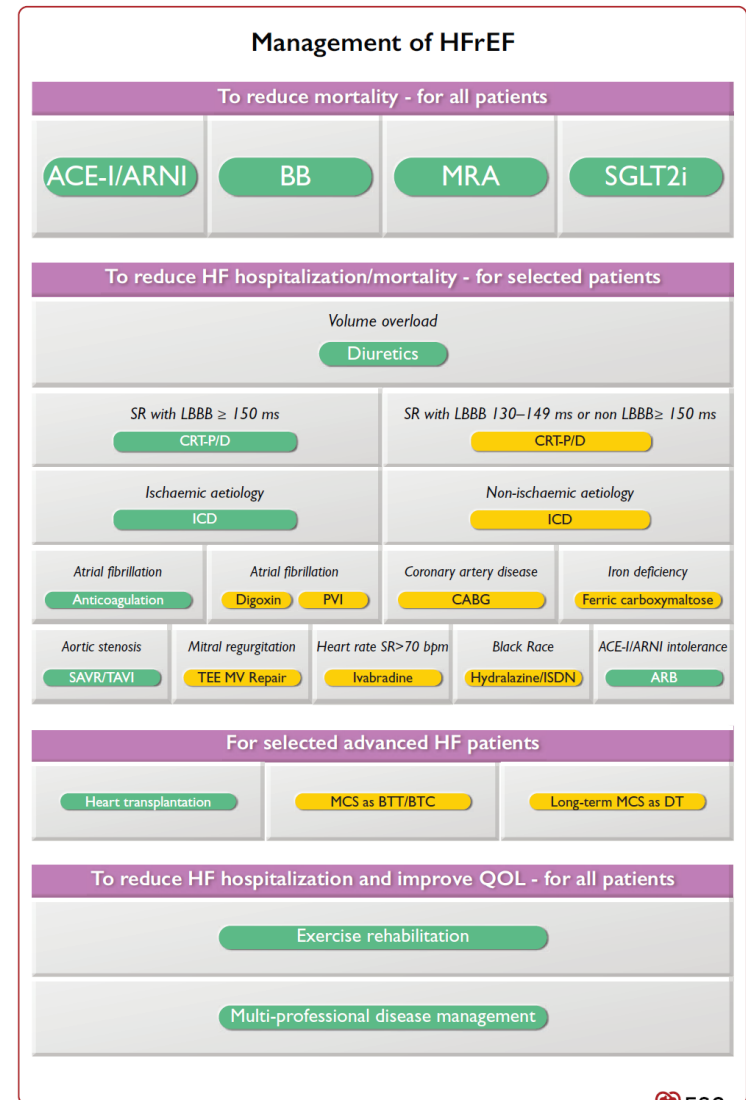
4. Benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie longue

La benzodiazépine du sujet âgé:
oxazépam

4. Ex aequo Double blocage axe rénine angiotensine aldostérone

(IEC / ARA2) + Spironolactone,
eplerenone: **attention chez le sujet âgé**

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



3. Médicaments anticholinergiques

- ***Anti-dépresseurs***: amitriptyline (Laroxyl®)
- ***Neuroleptiques***: cyamemazine (Tercian®), Levomepromazine (Nozinan®), Clozapine (Leponex®), Olanzapine (Zyprexa®)
- ***Anti-parkinsoniens***: trihexyphenidyle (Artane®)
- ***Anti-histaminiques***: hydroxyzine (Atarax®), dexchlorpheniramine (Polaramine®), mequitazine (Primalan®), alimémazine (Théralène®)
- ***Antispasmodiques urinaires***: oxybutynine (Ditropan®)
- ***Anti-arythmique***: dysopyramide (Rythmodan®)

3. Médicaments anticholinergiques

NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie (2012) 12, 131-138



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments

Assessment scales for the anticholinergic effects of drugs

S. Mebarki^a, C. Trivalle^{b,*}

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztrapine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Méperidine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazépine	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procytidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

3. Médicaments anticholinergiques

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvéine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztrapine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Méperidine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazépatate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Diméthylhydrate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluoxamine		Hydroxyzine
Furosemide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propéthéline
Thiophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Taltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénydyl
		Trimipramine



En association, ou forte posologie

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).

Score 1
Alimémazine
Alprazolam
Alvéine
Aténolol
Bromphéniramine
Bupropion
Captopril
Chlorthalidone
Cimetidine hydrochloride
Clorazépatate
Codéine
Colchicine
Dextropropoxyphène
Diazepam
Digoxine
Dipyridamole
Disopyramide
Fentanyl
Fluoxamine
Furosemide
Halopéridol
Hydralazine
Hydrocortisone
Isosorbide
Lopéramide
Métoprolol
Morphine
Nifédipine
Prednisone/Prednisolone
Quinidine
Ranitidine
Risperidone
Thiophylline
Trazodone
Triamterène
Warfarine

2. Association anticoagulants et anti-agrégants

2. Association anticoagulants et anti-agrégants

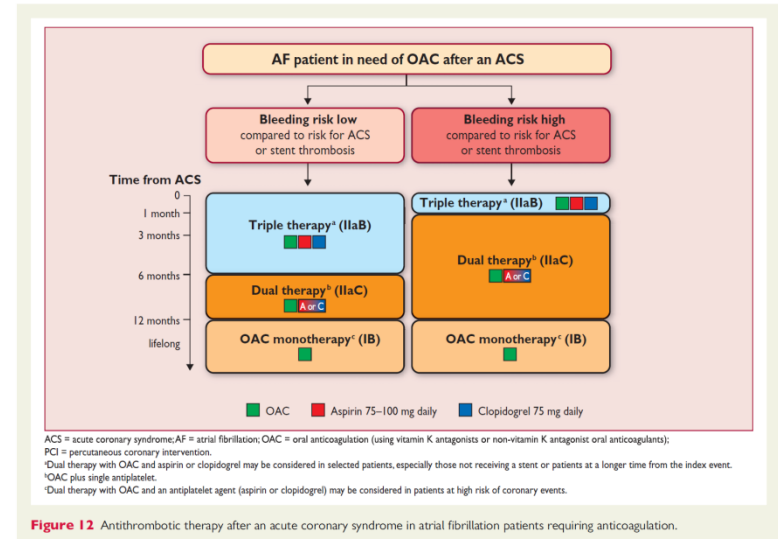
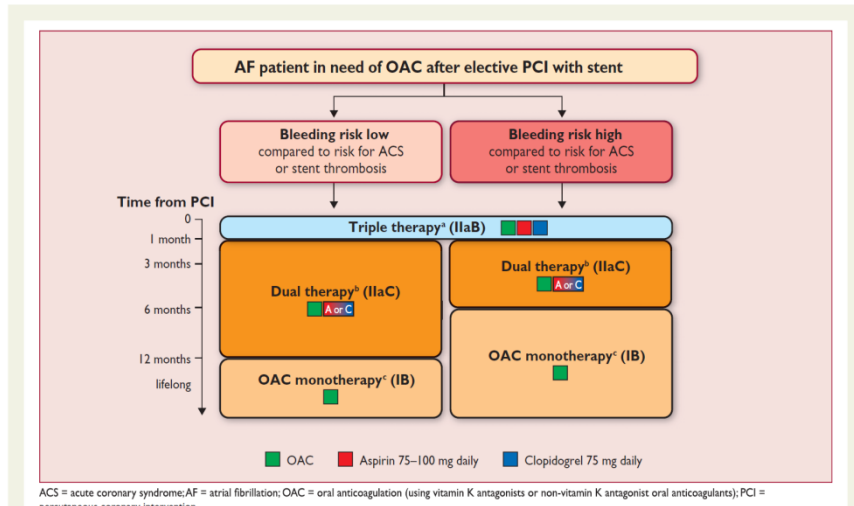


Figure 12 Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.



ESC

European Society
of Cardiology

**2016 ESC Guidelines for the management of atrial
fibrillation developed in collaboration with EACTS**

2 Ex aequo : AOD

	dabigatran etexilate (Pradaxa®)	rivaroxaban (Xarelto®)	apixaban (Eliquis®)	édoxaban (Lixiana®)
Cible	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Biodispo	6,5 %	80 %	66 %	> 50 %
Liaison prot	35 %	90-95 %	85 %	40-50 %
Pic	1-2 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Demi-vie	10-17 h	5-10 h	8-15 h	5-11 h
Elimination	85 % rein inchangé 15 % fèces	33 % rein inchangé 1/3 rein métabolisé 30 % fèces	25 % rein inchangé 75 % fèces	40 % rein inchangé 30 % fèces
Métabolisme Transport	Non P-gP	CYP3A4, CYP2J2 P-gP	CYP3A4-5 P-gP	modeste P-gP
Antidote	Oui (Idarucizumab : anti-dabigatran-Fab)	Non... (Andexanet alpha : facteur Xa recombinant)	Non... (Andexanet alpha : facteur Xa recombinant)	Non... (Andexanet alpha : facteur Xa recombinant)

*Salem, Fund Clin Pharmacol 2015
Gong, Can J Cardiol 2013*

2 Ex aequo: anticoagulants cachés

- Anticoagulants « cachés »: IRS, tramadol

IRS et risque hémorragique

*Proposées par l'équipe médicale du CRPV de Franche-Comté,
Reproduit du bulletin N°31 des échos de Pharmacovigilance (janvier 2021) avec l'aimable autorisation des auteurs.*

La sérotonine plaquettaire n'est pas issue des mégacaryocytes. Elle est sécrétée à 90 % par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, puis elle est captée par les plaquettes grâce à un transporteur membranaire (Sert) et enfin stockée dans les granules denses plaquettaires.

A dose thérapeutique, les IRS inhibent le transporteur membranaire (Sert) de la plaquette, provoquant une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire et entraînant une diminution de la fonctionnalité des plaquettes, sans thrombopénie associée (Ben Said et al, 2014).

2 Ex aequo: antiagrégants cachés

- « Plantes »: Diminution agrégation plaquettaire:
 - **Risque bien établi:** camomille, gingembre, ginseng, saule blanc, millepertuis (puissant inducteur CYP450 3A4 et 2C19 [clopidogrel])
 - Risque restant à confirmer: chirette verte, curcuma, ginkgo, marronnier d'Inde, quiquina, vigne rouge
 - Aliments: ail, ail des ours, arachide, cacao, café, kiwi (2-3/jour), oignons, tomates

Irfan et coll, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2019

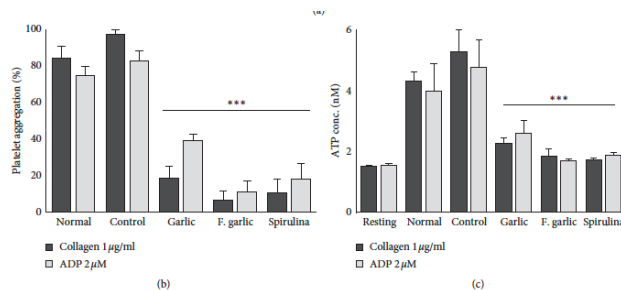


FIGURE 2: Fermented garlic inhibits agonist-stimulated platelet aggregation and granule secretion. (a, b) Washed platelets obtained from the normal chow (normal), high cholesterol diet (control), garlic, fermented garlic (F. garlic), and spirulina groups were incubated at 37°C with continuous stirring and stimulated with collagen or ADP for 5 min. (c) Washed platelets were incubated at 37°C with continuous stirring and stimulated with collagen or ADP for 5 min. Following the termination of the platelet aggregation reaction, the concentration of ATP was assessed using a luminometer. The results are presented as the mean $\pm$ SD ($n = 5$). *** $p < 0.001$ compared with the control.

Bulletin N°34—Octobre 2021

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

1. La VICTOIRE: LES AINS



1. La VICTOIRE: LES AINS



Etude DRSM Grand Est

- Périmètre géographique: Grand Est
- Période: 01-01-2018 au 31-12-2018
- Assurés: 75 ans et plus au 01-01-2018,
- Prescripteurs: MG
- Prescriptions: remboursement AINS au long cours (≥ 3 délivrances sur 91 jours; AINS + AAP; AINS + ACO; AINS + IEC; AINS + ARA2
- Remerciements: Mme Guisard (Médecin Conseil Chef) et Mr Lombard (Pharmacien Conseil Chef), DRSM Alsace Moselle

1. AINS



Etude DRSM Grand Est

- 6072 MG concernés
- 1009 MG n'ont jamais prescrits d'AINS
- 5063 MG ont prescrits un AINS dont **3549 dans une situation à risque**,
- 179 MG impliqués dans une prescription à risque chez au moins 20 patients

AINS: très mauvais rapport bénéfice/risque

- Bénéfices: fonctionnels, symptomatiques
- EI majeur: LA MORT
- Gastro-toxicité +++
- Néphro-toxicité +++
- HTA: risque de résistance
- Risque cardiovasculaire, IDM
- Insuffisance cardiaque: risque de décompensation
- Risque hémorragique: AVK, AOD, antiagrégants
- Risque infectieux



Ce ne sont jamais des antalgiques de première intention

AINS et personnes âgées

Attention danger

**Les AINS ne sont pas
des antalgiques de 1^{ère} intention
chez les personnes âgées**

**Événements
indésirables graves
pouvant être fatals :**
hémorragie digestive,
insuffisance rénale
aigüe, infarctus du
myocarde,
hyperkaliémie,
risque infectieux, ...

**Risques
d'interactions
médicamenteuses
très élevés avec les
anticoagulants oraux,
les antiagrégants
plaquettaires, les
antihypertenseurs
(IEC, ARA2...)...**

**Pas d'AINS
au long cours,
ni d'association
de deux AINS**

Vulnérabilité des personnes âgées
chez qui le rapport bénéfice/risque est très défavorable
Risques majorés en cas de déshydratation ! (canicule, viroses...)



En partenariat avec le Pr Thomas Vogel, gériatre aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
et la Commission Paritaire Régionale des médecins



AINS et personnes âgées

Attention danger !

**Les AINS ne sont pas
des antalgiques de 1^{ère} intention
chez les personnes âgées**

**Événements
indésirables graves
pouvant être fatals :**
hémorragie digestive,
insuffisance rénale
aigüe, infarctus du
myocarde,
hyperkaliémie,
risque infectieux, ...

**Risques
d'interactions
médicamenteuses
très élevés avec les
anticoagulants oraux,
les antiagrégants
plaquettaires, les
antihypertenseurs
(IEC, ARA2...)...**

**Pas d'AINS
au long cours,
ni d'association
de deux AINS**

**Vulnérabilité des personnes âgées
chez qui le rapport bénéfice/risque est très défavorable**
Risques majorés en cas de déshydratation ! (canicule, viroses...)

**En officine, 4 questions simples à poser à vos patients lors de la délivrance
d'un AINS prescrit ou en automédication :**

1. Avez-vous une maladie digestive ?
2. Avez-vous une maladie au niveau des reins ?
3. Prenez-vous des médicaments pour fluidifier le sang ?
4. Quels sont les médicaments que vous prenez (prescrits et/ou en automédication) ?



En partenariat avec le Pr Thomas Vogel, gériatre aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
et la Commission Paritaire Régionale des médecins



1. AINS



Qui sommes-nous ?

Actualités

Bulletin officiel des actes,
décisions et avis

Disponibilité des produits de
santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Espace presse

Contactez-nous



[< Retour](#) [ACTUALITÉS](#) > [SURVEILLANCE](#) > [PHARMACOVIGILANCE](#) > [INTERDICTION AU 2 AVRIL 2024 DE LA PUBLICITÉ AUPRÈS DU GRAND PUBLIC POUR L'IBUPROFÈNE 400 MG](#)

PUBLIÉ LE 08/02/2024 - MIS À JOUR LE 12/03/2024



Interdiction au 2 avril 2024 de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400 mg



La publicité visant le grand public pour les médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène sera interdite à compter du 2 avril 2024. Il n'y aura donc plus de publicité pour ces médicaments, dans les journaux, à la télévision, sur les sites internet ou dans tout autre média grand public.

Cette interdiction s'inscrit dans la continuité de nos actions en faveur du bon usage de ces médicaments disponibles sans ordonnance et d'utilisation courante.

Les recommandations de bon usage en vigueur préconisent de privilégier la prise d'ibuprofène dosé à 200 mg en première intention. Malgré la mention de prudence sur les publicités auprès du grand public « Utilisez la dose la plus faible possible, l'ibuprofène existe à 200 mg », ces publicités pour des médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène n'ont pas été de nature à inciter les patients à débiter par la dose la plus faible d'ibuprofène, à savoir 200 mg.

Or, les signalements d'effets indésirables graves en lien avec la dose d'ibuprofène, notamment des hémorragies gastro-digestives et des atteintes rénales, ont augmenté parallèlement au nombre de publicités auprès du grand public en faveur de l'ibuprofène 400 mg et aux ventes de ces médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène.

Aussi, cette interdiction de la publicité visant le grand public pour les médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène entrera en application le 2 avril 2024 ; elle ne remet néanmoins pas en cause la balance bénéfices risques positive de ces médicaments.

Elle intervient dans la continuité des mesures prises ces dernières années pour sécuriser l'usage de ces médicaments largement utilisés en cas de douleurs ou de fièvre. En décembre 2019, nous avons interdit leur libre accès, c'est-à-dire que depuis cette date les boîtes d'ibuprofène doivent être positionnées derrière le comptoir du pharmacien. Nous avons également ajouté dans leurs notices une mention sur le fait qu'une prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut masquer les symptômes d'une infection bactérienne et conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge.

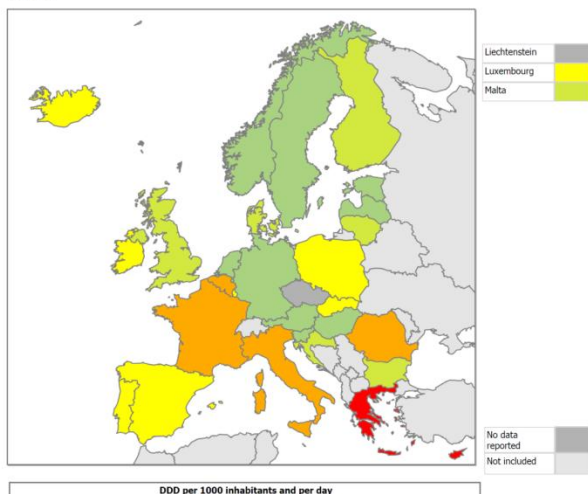
[+ Ce qu'il faut savoir sur les AINS tels que l'ibuprofène](#)

1.... Et peut-être aussi les antibiotiques



Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

En médecine de ville : la consommation globale a été de 30,3DDJ/1000h/j contre 29,9 en 2015. C'est le plus mauvais résultat obtenu depuis 2002 et la tendance à l'augmentation de consommation se confirme d'année en année depuis 2004 après une baisse de 2000 à 2003. Néanmoins l'analyse par molécules/classes est plus tempérée. Par rapport à 2015, on note une augmentation des pénicillines (portant principalement sur l'amoxicilline) mais des diminutions, néanmoins très modérées, des C3G et fluoroquinolones. Par rapport à 2004, l'année de plus faible consommation, l'augmentin augmente fortement (+38%), les C3G sont stables, et les fluoroquinolones baissent fortement (-29%).

1.... Et peut-être aussi les antibiotiques



Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016

Consumption
year 2016



- Antibiotiques: 5-6 M d'euros/ an aux HUS
- 158 000 infections à bactéries multirésistantes (BMR) en France / an
- **12 500 décès liés à une infection à BMR en France / an**
- Entre 74 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques en France / an
- **Aucun nouvel antibiotique avec nouveau mode d'action depuis 20 ans**

En

obtenue depuis 2002 et la tendance à l'augmentation de consommation se confirme d'année en année depuis 2007 après une baisse de 2000 à 2003. Néanmoins l'analyse par molécules/classes est plus tempérée. Par rapport à 2015, on note une augmentation des pénicillines (portant principalement sur l'amoxicilline) mais des diminutions, néanmoins très modérées, des C3G et fluoroquinolones. Par rapport à 2004, l'année de plus faible consommation, l'augmentin augmente fortement (+38%), les C3G sont stables, et les fluoroquinolones baissent fortement (-29%).

1.... Et peut-être aussi les antibiotiques



Geographical distribution of the consumption of antibacterials for systemic use (ATC J01) in the community (primary care) reporting countries



DDD per 1000 inhabitants and per day

ans
Agence nationale
et des produits

3 190 personnes ont perdu la vie sur les routes de France métropolitaine en 2024

74 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques en France / an

- Aucun nouvel antibiotique avec nouveau mode d'action depuis 20 ans

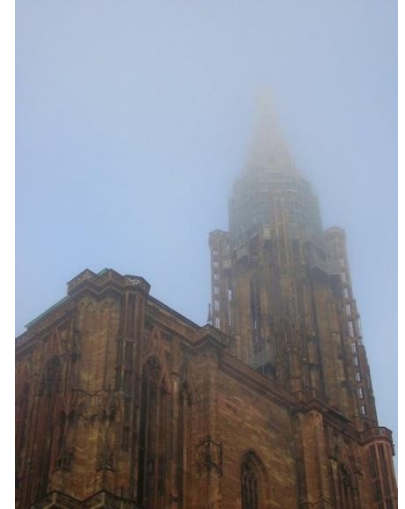
En médecine de ville : la consommation globale a été de 30,3DDJ/1000h/j contre 29,9 en 2015. C'est le plus mauvais résultat obtenu depuis 2002 et la tendance à l'augmentation de consommation se confirme d'année en année depuis 2004 après une baisse de 2000 à 2003. Néanmoins l'analyse par molécules/classes est plus tempérée. Par rapport à 2015, on note une augmentation des pénicillines (portant principalement sur l'amoxicilline) mais des diminutions, néanmoins très modérées, des C3G et fluoroquinolones. Par rapport à 2004, l'année de plus faible consommation, l'augmentin augmente fortement (+38%), les C3G sont stables, et les fluoroquinolones baissent fortement (-29%).

Un nez bouché ne justifie pas un AVC

- Les décongestionnants oraux. Actifed Rhume, Humex, Rhinadvil, Nurofen Rhume, Dolirhume...
- 2022: 3 millions de boîtes vendues
- **Pseudoéphédrine: vasoconstricteur**
- 2012-2018: 308 AVC + IDM
- Concerne toutes les populations

Conclusion- 1

- Ne pas rendre malade la personne âgée par les prescriptions médicamenteuses
- **Eviter au maximum les prescriptions potentiellement inappropriées pour éviter au maximum les évènements indésirables médicamenteux**
- Prudence, indépendance, expérience, modestie.....
- Date de péremption des connaissances médicales....



16-02-2022

Conclusion- 2

- Le niveau de prescription est particulièrement élevé en France par rapport aux autres pays européens, **puisque'en France, 90 % des consultations se concluent par une ordonnance** contre seulement 83 % en Espagne, 72 % en Allemagne et 43 % aux Pays-Bas.
- **Le nombre moyen de médicaments prescrits par médecin est de 1,6 en France**, contre 1,2 en Allemagne et en Espagne, et 0,9 aux Pays-Bas.