



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X
P 408505
Publié 4 fois par an
[février, mai, septembre, novembre]

n° 3

S'abstenir de prescrire ?

1 INTRODUCTION

Voici le premier Formul R Info sur la « déprescription ». La seconde partie paraîtra en janvier 2015.

“Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire. Philippe Pinel (1745-1826)”

2 DÉPRESCRIRE : LE CADRE THÉORIQUE

Avec l'âge se manifestent d'importantes modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les personnes âgées (et fragilisées) sont quasi systématiquement exclues des études cliniques contrôlées, d'où une plus grande incertitude concernant l'efficacité et la sécurité réelles de nombreux médicaments utilisés par les personnes âgées. Le grand âge est également associé à une comorbidité et à une polymédication qui en dé-

coule. Enfin, une prescription inadéquate crée un risque accru d'effets indésirables. Autant de bonnes raisons d'envisager la déprescription (de médicaments) dans une population âgée. La « déprescription » est un concept pharmacothérapeutique qui n'est pas si récent! Il s'agit de réduire, d'arrêter, d'interrompre ou de s'abstenir de prescrire un traitement médicamenteux, dans le but de contrôler la polymédication et d'améliorer l'état clinique du patient².

La déprescription est une tâche importante mais ardue pour tout clinicien qui soigne des personnes âgées³. Bien qu'il existe quelques preuves concernant un arrêt en toute sécurité de certains traitements⁴, preuves qui pourraient constituer une base permettant de définir un processus général, l'arrêt d'un traitement reste une démarche individualisée qui impose de tenir compte de l'état physique, des comorbidités, des préférences et du mode de vie du patient concerné.

Un déclin manifeste de l'état général, l'apparition d'effets indésirables, la

détérioration de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque, une hospitalisation peuvent justifier la réduction progressive ou l'arrêt de certains traitements⁵.

Prédire l'espérance de vie reste délicat⁶. Or, cette connaissance est un préalable important pour pouvoir opter pour des choix rationnels et éthiquement justifiés dans la réduction progressive de traitements médicamenteux.

Il n'existe pas de guides de pratique concernant la déprescription, contrairement à l'existence d'une pléthore de guides de pratique pour une multitude d'affections, guides proposant des traitements spécifiques dans le meilleur des cas sur base de preuves factuelles. Ces directives ne sont par ailleurs souvent non applicables à des personnes âgées souffrant de plusieurs pathologies^{7,8}. Les données concernant l'arrêt de médicaments chez les personnes âgées font également largement défaut⁹.

Nous ne savons surtout pas grand-chose de l'impact de l'arrêt de certains médicaments en termes de cri-

tères d'évaluation cliniques (comme les chutes ou les décès par exemple). Les rares données disponibles indiquent que l'arrêt de médicaments psychotropes a un effet favorable sur le risque de chutes et sur les facultés cognitives¹⁰. Il importe d'évaluer correctement les préférences et les souhaits du patient (et de ses proches) et d'adapter la médication, sur cette base notamment. Ceci exige une bonne communication et une confiance mutuelle. Compte tenu de cette confiance, le rôle du médecin traitant est généralement décisif.

Il semble régner chez les médecins généralistes une certaine réticence à réduire la consommation de médicaments chez leurs patients âgés¹¹. Par contre, des études montrent qu'une population âgée n'est pas opposée à une tentative d'arrêt de certains médicaments, pour autant que cet arrêt soit proposé par leur médecin traitant¹².

Comme nous l'avons déjà signalé, aucun guide de pratique précisant le processus de déprescription en pratique n'a été élaboré à ce jour. Des tentatives ont été entreprises en ce sens, (p. ex. le projet Ontario Pharmacy Research Collaboration)¹³. La Cochrane Collaboration envisage elle aussi de publier un guide de pratique concernant la déprescription. Une prise en charge multidisciplinaire, comportant notamment l'intervention d'un pharmacologue clinique, semble être une approche prometteuse, qui exige cependant un investissement en temps et en moyens considérable.

Quels sont les médicaments entrant en ligne de compte pour une déprescription ? Scott et coll. donnent des indications à ce sujet¹⁴.

Il semble logique que des médicaments qui ne contribuent pas ou guère à la qualité de vie (compte tenu de l'espérance de vie présumée) ainsi que des substances présentant de nombreux inconvénients (effets indésirables, problèmes d'observance

thérapeutique, interactions...) soient les premiers à se trouver dans le colimateur. Pour définir ces derniers produits, nous disposons du système d'une synthèse implicite et de critères explicites¹⁵.

Les critères implicites tiennent compte des données individuelles des patients. Ce qui n'est pas le cas des critères explicites.

Une synthèse implicite signifie que le médecin traitant évalue le traitement médicamenteux d'un patient individuel du point de vue de son efficacité, indication, posologie, interactions entre médicaments et entre le médicament et la maladie. Ceci présuppose de solides connaissances en matière de pharmacothérapie chez la personne âgée, l'aide d'un pharmacologue clinique s'avérant ici très précieuse. C'est en outre une entreprise fastidieuse. Le 'Medication Appropriateness Index' (MAI) est conçu comme une synthèse implicite standardisée, dans le but d'en augmenter la fiabilité en tirant parti d'une certaine standardisation¹⁶. L'emploi du MAI exige en outre de solides connaissances en pharmacothérapie (gériatrique), en plus d'un jugement clinique pertinent.

L'avantage réside dans le fait que, de par sa structure (questions avec réponses oui/non), tous les médicaments sont en principe évalués et qu'une mise à jour n'est pas nécessaire. Le principal inconvénient en est le caractère fastidieux.

Les critères explicites sont des listes de médicaments à éviter généralement chez les personnes âgées en raison de leur manque d'efficacité ou d'un risque accru d'effets indésirables. Ces listes sont établies par des experts, sur base d'un consensus. Certains de ces critères explicites comportent également des prises de position concernant des soins adaptés, comme par exemple la sous-consommation de médicaments dont des bénéfices sont espérés, ou du suivi correct de

certaines traitements. Plusieurs listes avec de tels critères explicites ont été développées (Beers, START-STOPP, ACOVE, NORGE, directives françaises...). Toutes présentent l'avantage d'être relativement simples, objectives et assez rapidement applicables¹⁷. C'est pourquoi elles sont souvent utilisées dans des études sur l'usage inadéquat de médicaments chez la personne âgée¹⁸.

Cependant, les critères explicites comportent quelques inconvénients : ils doivent être mis à jour régulièrement, ils ne contiennent qu'un nombre limité de médicaments et ne tiennent pas compte de tous les aspects du traitement (par exemple sa durée) ni du contexte clinique (comme l'espérance de vie). Il existe en outre parfois des différences importantes entre les diverses listes. Enfin, et ce n'est pas la moindre limite, il est souvent problématique d'extrapoler les conclusions de ces critères de qualité aux habitudes de prescription dans d'autres pays.

Nous pouvons aussi critiquer le système de consensus d'experts auquel il est fait appel lors de la rédaction des critères explicites¹⁹. Ce système est également - au moins partiellement - responsable de divergences de contenu entre les divers critères. Une étude chinoise montre clairement que ces différences ne sont pas minces : le taux de médicaments prescrits à tort peut varier de 24 à 73%, selon le critère utilisé²⁰.

La fiabilité de la plupart des critères explicites (basée sur leur application et les répercussions sur les critères d'évaluation cliniques) n'est pas évaluée. Pourtant, elle devrait être une condition préalable à l'application de ces critères dans des circonstances cliniques concrètes²¹.

L'application des systèmes, outils et critères précités pourrait faciliter la tâche de déprescription, mais aucun des éléments précités ne peut être considéré comme idéal (c'est-à-dire :

fiable, convivial, actuel, tenant compte de tous les aspects de la prescription et de l'utilisation des médicaments,...). L'association de différents critères de qualité semble s'imposer, mais elle est difficilement réalisable en pratique, à cause de son caractère fastidieux.

De nombreux médicaments repris dans les listes de critères explicites et qu'il est donc préférable d'éviter chez la personne âgée, sont des médicaments à effet sédatif ou anticholinergique. Au vu des importantes conséquences cliniques (chutes, diminution des capacités cognitives,...), il est indispensable de faire l'inventaire explicite de ces produits. Deux outils ont été développés à cet effet : le 'Drug Burden Index' (DBI), qui mesure l'exposition individuelle aux substances anticholinergiques et sédatives²², et la 'Anticholinergic Risk Scale' (ARS)²³, qui décrit spécifiquement l'impact anticholinergique des médicaments. Le DBI tient également compte de la posologie, mais ne donne pas d'informations concernant l'adéquation du médicament. Quelques études ont cependant montré qu'un score DBI élevé s'accompagnait d'une mauvaise condition physique et d'un déclin cognitif chez la personne âgée^{24,25}. En plus des effets anticholinergiques et sédatifs, d'autres éléments prioritaires importants sont un éventuel allongement de l'intervalle QT et les interactions avec d'autres médicaments.

Une approche pragmatique, qui semble réalisable pour notre population cible (personnes âgées et fragilisées), repose sur les données Pharmanet. Nous avons pu disposer des chiffres concernant la prescription de médicaments (remboursés) à des personnes appartenant aux catégories d'âge de 75 à 79 ans, de 80 à 84 ans, de 85 à 90 ans et de plus de 90 ans. En parcourant les différentes classes de médicaments, ces chiffres montreront où se situent les principaux points névralgiques.

3 LA DÉPRESCRIPTION EN PRATIQUE

Comme le proposent Le Couteur et coll.²⁶, nous pouvons envisager la déprescription en cas de polymédication, d'effets indésirables, de manque d'efficacité, de chutes ou en présence de souffrances terminales, de démence ou de fragilisation. Lors d'une telle démarche, le contexte clinique est également pris en considération.

3.1 Antidépresseurs

La consommation d'antidépresseurs (les ISRS en particulier, les tricycliques et les autres dans une moindre mesure) est fort élevée chez les personnes âgées (institutionnalisées). L'étude PHEBE a montré qu'un antidépresseur est prescrit à 40% des personnes institutionnalisées. Même si les antidépresseurs sont utilisés pour un autre motif que la dépression (névralgie, troubles du sommeil), ce chiffre reste particulièrement élevé, surtout en tenant compte d'une efficacité de ces médicaments limitée aux formes sévères de dépression majeure²⁷. Des études²⁸ concernant des personnes vivant en maison de repos ont montré une prévalence de 14,4% de dépression majeure. La question de la pertinence de l'indication initiale (en principe : dépression majeure) est donc justifiée. Les antidépresseurs de 'seconde génération' ne sont probablement pas efficaces dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées et atteintes de démence²⁹.

ISRS

Les médicaments les plus utilisés (données Pharmanet pour les personnes de 75 ans et plus) sont l'escitalopram, le citalopram, la sertraline (qui est la sélection du Formulaire), la paroxétine. La fluoxétine est moins utilisée. Les notices des ISRS mentionnent en général un avertissement concernant

l'apparition d'une hyponatrémie et d'hémorragies (Beers, STOPP-START). En raison de son important potentiel d'interactions et de sa longue demi-vie d'élimination, la *fluoxétine* doit être considérée comme une substance inadéquate. La *paroxétine*, elle aussi, possède un important potentiel d'interactions. Ce potentiel est beaucoup moins important pour le *citalopram* et l'*escitalopram*, mais un allongement de l'intervalle QT est signalé. La *sertraline* ne présente pas cet inconvénient³⁰. Selon les sources, des propriétés anticholinergiques plus ou moins limitées sont attribuées à la *fluoxétine*, à la *paroxétine* et au *citalopram*³¹.

Antidépresseurs tricycliques

L'*amitriptyline*, la *dosulépine* et, dans une moindre mesure, la *nortriptyline* sont les antidépresseurs tricycliques les plus utilisés. Les données Pharmanet nous apprennent qu'environ 25.500 personnes de plus de 75 ans ont reçu en 2013 quelque 2.000.000 de DDD (defined daily dose, dose quotidienne définie) d'amitriptyline (DDD de l'amitriptyline : 75 mg³²). L'*amitriptyline* (pour le traitement des douleurs neuropathiques) et la *nortriptyline* (pour le traitement de la dépression majeure) ont été sélectionnées dans le Formulaire MRS. L'*amitriptyline* possède des propriétés anticholinergiques prononcées³¹, en plus de ses effets sédatifs, du risque d'hypotension orthostatique et de ses effets négatifs sur la cognition. Elle est dès lors considérée comme inadéquate par Beers, STOPP-START et les critères NORSEP. Ce médicament possède une longue demi-vie. Une analyse plus détaillée des données Pharmanet montre que la posologie de l'*amitriptyline* chez des patients âgés est inférieure à la DDD proposée dans le traitement de la dépression majeure³³. Ceci peut signifier que la substance n'est généralement pas prescrite dans cette indication (dépression)³⁴. La *dosulépine* possède un profil qui res-

semble fort à celui de l'*amitriptyline*. Sa demi-vie est également longue³⁵.

La *nortriptyline* possède un profil un peu plus favorable, mais elle est toujours considérée malgré tout comme un médicament avec des propriétés anticholinergiques importantes. Sa demi-vie est également longue. Les antidépresseurs tricycliques présentent aussi un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT³⁶.

Autres antidépresseurs

Sur base des données Pharmanet, la *trazodone* est encore très fréquemment prescrite dans une population âgée. Souvent, son indication est l'insomnie (off-label, hors indication enregistrée), sans qu'il existe des preuves d'efficacité en la matière³⁷. Ce médicament possède un faible effet anticholinergique. Il est un substrat de CYP3A4, avec la possibilité d'interactions médicamenteuses³⁸. Il peut provoquer les effets indésirables suivants : vertiges, somnolence, hypotension orthostatique et risque accru de chutes³⁵. Nous conseillons donc de ne pas l'utiliser dans une population âgée. La *mirtazapine*, elle aussi, est fréquemment utilisée chez les personnes âgées, malgré de très faibles preuves de son efficacité³⁹, également en cas de dépression chez des personnes âgées démentes⁴⁰. Elle possède un faible effet anticholinergique. Une sédation et une somnolence sont fréquemment observées lors de son utilisation. Ce médicament possède une demi-vie très longue (de 20 à 40 heures). Il existe en outre un très faible risque d'apparition d'agranulocytose.

L'emploi de la *venlafaxine* (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine), également très courant chez les personnes âgées, peut s'accompagner d'un allongement de l'intervalle QT. Des interactions médicamenteuses peuvent se manifester. En outre, la posologie doit être adaptée en cas de fonction rénale réduite (surtout si l'eGFR (DFGe ou dé-

bit de filtration glomérulaire estimé) est < 30 ml/min). La *venlafaxine* peut entraîner une hypertension artérielle⁴¹.

Lors de l'arrêt des antidépresseurs, il est en général conseillé de réduire la dose progressivement. Le risque de manifestations de sevrage est d'autant plus important que le médicament a été pris longtemps ou possède une demi-vie plus courte. En dehors d'une réapparition des signes de dépression, les phénomènes de sevrage des antidépresseurs comportent généralement de l'anxiété, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, des insomnies, une irritabilité accrue, des douleurs musculaires (contractions et spasmes musculaires) et des malaises⁴². En cas de réduction trop rapide de médicaments ayant des effets anticholinergiques puissants, des phénomènes de rebond cholinergique peuvent se manifester : agitation, céphalées, sueurs, nausées, et aussi parkinsonisme et des troubles de l'équilibre.

En pratique, avec les antidépresseurs à courte demi-vie, la dose peut être réduite de 25% toutes les 4 à 6 semaines. Une telle réduction progressive n'est pas nécessaire pour des substances à très longue demi-vie comme la fluoxétine⁴³.

Conclusion : au vu de la faible qualité des preuves d'efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée, même en cas de dépression majeure, et le risque important d'effets indésirables sévères et d'interactions médicamenteuses, il semble évident qu'il faut soigneusement évaluer tout emploi d'antidépresseurs dans cette population. Dans de nombreux cas, la réduction et enfin l'arrêt de ce traitement seront réalisables et bénéfiques pour le patient⁴⁴.

3.2 Antipsychotiques

La place pour une utilisation de cette classe de médicaments dans une po-

pulation âgée est limitée. Un délire et des troubles du comportement (Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia ou BPSD) chez des personnes âgées démentes constituent une indication. L'objectif est un traitement le plus bref possible à la dose la plus faible possible⁴⁵. Les critères de Beers déconseillent l'emploi d'antipsychotiques dans le traitement des BPSD, sauf lorsque des mesures non pharmacologiques se sont avérées inefficaces et que le comportement de la personne âgée constitue un danger pour elle-même ou pour ses proches.

A nouveau, les données récentes sur la fréquence de prescription aux personnes âgées issues de Pharmanet contrastent fort avec ce qui serait considéré comme acceptable sur base des preuves actuelles. L'étude PHEBE l'avait d'ailleurs déjà montré en 2006 : 11% des résidents en MRS recevaient un antipsychotique sur base chronique. Parmi les antipsychotiques 'classiques', l'*halopéridol* est le plus utilisé. Il est d'ailleurs sélectionné dans le formulaire MRS. Les antipsychotiques 'atypiques' sont beaucoup plus souvent prescrits. Avec l'*olanzapine*, la *quiétapine* et la *rispéridone* comme substances les plus utilisées. La *rispéridone* est également sélectionnée dans le Formulaire MRS. C'est la seule substance enregistrée pour le traitement des BPSD.

Sur base d'études d'observation, l'utilisation d'antipsychotiques en général chez les patients âgés vivant en institution est mise en lien avec une mortalité accrue par rapport aux non-utilisateurs⁴⁶. Ce risque accru de mortalité peut s'installer rapidement et n'est donc pas spécifiquement lié à l'usage chronique de ces substances. Une synthèse de la littérature a montré que l'administration d'antipsychotiques à des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peut généralement être arrêtée sans que leur comportement n'en soit profondément influencé.

Les seules exceptions étaient les personnes démentes qui réagissaient bien à ces substances en cas de comportement psychotique et d'agitation⁴⁷.

Des interactions médicamenteuses sont possibles en cas d'administration de l'*halopéridol*. Selon les sources, ce médicament se voit attribuer des propriétés anticholinergiques plus ou moins prononcées³¹. Des phénomènes extrapyramidaux (parkinsonisme, acathisie, dystonie,...) se manifestent surtout dans une population âgée, fragilisée³⁵. L'allongement de l'intervalle QT est possible. Ce médicament n'est pas enregistré pour le traitement des BPSD et est donc utilisé 'off-label' dans ces cas.

La *rispéridone*, elle, possède cette indication. Un allongement de l'intervalle QT est possible. La posologie doit être adaptée en cas de fonction rénale altérée (eGFR < 50 ml/min). Elle exerce une faible activité anticholinergique.

L'*olanzapine* (couramment utilisée, selon les données Pharmanet) possède des effets anticholinergiques importants³¹. Les preuves sont non concordantes pour son emploi dans le comportement psychotique et l'agression, et absentes en cas d'agitation. Par contre, son efficacité est démontrée dans le traitement du délire³⁵.

La *quiétapine* n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'agression, les psychoses ou le délire. Les preuves dans la prise en charge de l'agitation ne sont pas univoques³⁵.

La *clozapine* à faible dose peut trouver une place dans le traitement de troubles du comportement chez des patients parkinsoniens⁴⁸ et dans la démence à corps de Lewy, mais le risque de somnolence, d'hypotension orthostatique et de chutes est accru, comme avec tous les autres antipsychotiques. En outre, la *clozapine* possède des effets anticholinergiques prononcés et un examen de sang, hebdomadaire

les premiers mois, mensuel ensuite, s'impose en raison du risque d'agranulocytose³⁵.

Un arrêt progressif des antipsychotiques doit être privilégié parce que des phénomènes de sevrage peuvent se manifester en cas d'interruption brusque : dyskinésie, nausées, insomnies et agitation^{33,42}.

Conclusion : la place de l'utilisation des antipsychotiques dans une population âgée est très limitée. Des effets indésirables, notamment liés à leurs propriétés anticholinergiques, sont très fréquents avec cette classe de médicaments et ils peuvent avoir un impact considérable sur le fonctionnement mental et physique du patient âgé. Une tentative de réduction progressive et d'arrêt est sans aucun doute défendable.

3.3 AINS

Dans le traitement de l'arthrose, les AINS sont 'un peu' plus efficaces que le paracétamol. Toutefois, ils n'entrent en ligne de compte qu'après la mise en route initiale d'un traitement avec du paracétamol⁴⁹. L'arrêt d'un traitement par AINS s'impose lorsque ses inconvénients dépassent les bénéfices escomptés, ce qui se produit beaucoup plus fréquemment chez des personnes âgées que dans une population plus jeune. Les principaux effets indésirables, notamment au niveau gastro-intestinal⁵⁰ et cardiovasculaire⁵¹, sont plus fréquents chez les personnes âgées fragiles que chez les autres. En outre, les AINS peuvent diminuer la perfusion rénale, en provoquant ainsi une rétention hydrosodée, ce qui peut aussi aggraver une insuffisance cardiaque existante. La fonction rénale peut également diminuer de façon aiguë³⁵.

La sévérité des effets indésirables au niveau gastro-intestinal dépend de dif-

férents facteurs : forte inhibition de la COX-1 (p. ex. le *naproxène*), longue demi-vie (p. ex. le *piroxicam*, le *méloxican*, la *nabumétone*), libération prolongée, propriétés physiques (par exemple l'acide acétylsalicylique est un acide), dose élevée et emploi prolongé. L'emploi simultané d'un antiacide ne protège pas des effets indésirables dans le tractus digestif inférieur, ceux-ci n'étant pas liés au caractère acide du médicament³⁵. Des processus thromboemboliques sont plus fréquents en cas d'emploi d'AINS plus sélectifs des COX-2 que des COX-1 (donc les AINS COX-2 sélectifs plus que l'*ibuprofène* et le *naproxène*)⁵², d'utilisation des AINS qui déclenchent une forte inhibition (> 90%) des COX-2 (p. ex. le *célécoxib*, le *diclofénac*, le *piroxicam*)⁵³, lors du recours à de fortes doses ou lors d'un emploi prolongé.

En cas de fonction rénale fort altérée (clairance de la créatinine 10 à 30 ml/min), il est conseillé de ne pas administrer les AINS pendant plus de deux semaines, et de mesurer la fonction rénale avant et après le traitement³⁵. La posologie doit être adaptée en cas d'altération de la fonction rénale. Les critères STOPP-START font appel à des normes strictes et déconseillent l'emploi des AINS dès que la clairance de créatinine est inférieure à 50 ml/min (ainsi que toute utilisation pendant plus de 3 mois pour combattre les symptômes en cas de plaintes arthrosiques légères). Les critères de Beers conseillent d'éviter l'emploi chronique sauf si « les alternatives ne sont pas efficaces et si le patient prend un médicament gastroprotecteur ». L'utilisation d'AINS augmenterait le risque de chutes chez les personnes âgées⁵⁴.

Les données Pharmanet montrent que les personnes de plus de 75 ans reçoivent fréquemment de l'*ibuprofène*, du *diclofénac*, du *piroxicam*, du *méloxican*, du *naproxène*, de la

nabumétone, et de l'*acéclofénac*. Les AINS COX-2 sélectifs sont beaucoup moins utilisés (conditions strictes de remboursement). Ces chiffres ne permettent pas de conclure s'il s'agit souvent d'emploi chronique ni de la posologie généralement proposée, entre autres parce que les AINS sont également disponibles en vente libre comme produits OTC.

Le formulaire MRS a sélectionné l'*ibuprofène* comme AINS. Comme pour les autres AINS pour lesquels cet effet a été étudié⁵⁵, son efficacité contre les plaintes de l'arthrose est supérieure à celle de placebo à court terme, mais il n'existe pas d'arguments qui justifieraient un traitement prolongé. Plusieurs interactions cliniquement pertinentes peuvent se produire (voir la fiche dans le Formulaire MRS).

Le *diclofénac* possède un profil fortement semblable à celui de l'*ibuprofène* du point de vue de son efficacité et de ses interactions. Sa demi-vie est quasiment similaire (2 heures pour l'*ibuprofène*, 1 à 2 heures pour le *diclofénac*). Le risque d'effets indésirables au niveau cardiovasculaire serait supérieur à celui des autres AINS, comme pour les AINS COX-2 sélectifs. Une affection thromboembolique, une cardiopathie ischémique, une vasculopathie périphérique et une insuffisance cardiaque modérée sont des contre-indications. Comme nous l'avons déjà signalé, le risque de complications gastro-intestinales est supérieur lors de l'emploi du *diclofénac* à libération prolongée.

Le *piroxicam* et le *méloxicam* ont tous deux une demi-vie plus longue, de respectivement 35 à 70 heures et de 20 heures, ce qui accroît la probabilité d'événements gastro-intestinaux. Des études observationnelles ont révélé, pour ces produits également, un risque accru d'événements cardiovasculaires⁵¹. De même, une photosensibilisation peut se manifester avec l'apparition d'éruptions vésiculaires cutanées. Le profil pharmacologique du *naproxène* est semblable à celui du *diclofénac* et de l'*ibuprofène*, sauf que sa demi-vie est beaucoup plus longue (11 à 15 heures et plus chez la personne âgée). Sur base des études, le risque d'infarctus aigu du myocarde est estimé inférieur à celui des autres AINS⁵⁶, mais d'autres études contredisent cette affirmation⁵⁷.

Des études chez la personne âgée montreraient que le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux serait inférieur avec la *nabumétone* par rapport à l'*ibuprofène*, au *diclofénac* ou au *piroxicam*. Le nombre de patients inclus dans l'étude était cependant trop restreint pour pouvoir conclure à la fiabilité des résultats. Ce qui signifie qu'il y avait trop peu de notifications de cas pour pouvoir considérer ces constatations comme pertinentes et les comparer à des déclarations concernant d'autres médicaments. Le risque cardiovasculaire semble comparable à celui des autres AINS⁵⁸.

L'*acéclofénac* est étroitement apparenté au *diclofénac* et est partiellement converti in vivo. Sa demi-vie est d'environ

4 heures. Il n'est pas possible d'apporter des preuves concluantes montrant que cette substance serait une alternative plus sûre et plus efficace par rapport aux autres AINS.

Conclusion : l'utilisation d'AINS dans une population âgée, fragilisée, comporte de nombreux risques. Un large consensus plaide contre une administration pendant plus de 3 mois et contre leur emploi en cas de fonction rénale altérée. En pratique, la prise d'AINS peut être interrompue du jour au lendemain, à condition de prévoir la mise en route d'un autre analgésique moins dangereux (p. ex. du paracétamol).

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : R. Mersch

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

Rédaction : T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs : D. Boudry, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info : redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses : Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable : K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web : www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



1. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-8.
2. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm* 2013;66:201-2.
3. Burge F. Multimorbidity: when and how to take a palliative approach care. *BMJ* 2012;345:7.
4. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
5. Hardy JE, Silmer SN. Deprescribing in the last year of life. *J Pharm Pract Res* 2011;14:146-51.
6. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA et al. Prognostic indices for older adults. A systematic review. *JAMA* 2012;307:182-92.
7. Mutasingwa DR, Ge H, Upshur RE. How applicable are clinical practice guidelines to elderly patients with comorbidities. *Can Fam Physician* 2011;57:e253-62.
8. Cox L, Kloseck M, Crilly R et al. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
9. Ostini R, Hegney D, Jackson C et al. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. *J Manag Care Pharm* 2012;18:68-72.
10. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2013;0:1-6.
11. Schuling J, Gebben H, Veehof L J et al. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. *BMC Family Practice* 2012;13:56.
12. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I et al. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to deprescribe. *JAGS* 2013;61:1508-14.
13. www.open-pharmacy-research.ca
14. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
15. Elliott RA, Sehlik P. Identifying inappropriate prescribing for older people. *J Pharm Pract Res* 2013;43:312-9.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
17. Vermeulen Windsant- van den Tweel MA, Verduijn MM, Derijks HJ et al. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A5076.
18. Chang CB, Chang DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:947-57.
19. Steinman M, Rosenthal G, Landefeld CS. Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. *Arch Intern Med* 2009;169:1362-32.
20. Chang CB, Chen JH,, Wen CJ et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:482-9.
21. Spinewine A, Schmader KE, Barber N et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-84.
22. Wilson NM, Hilmer SN, March LM et al. Associations between Drugs Burden Index and falls in older people residential aged care. *JAGS* 2011;59:875-80.
23. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic side effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
24. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:422-9.
25. Gnjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG et al. Drug burden index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:97-105.
26. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D et al. Deprescribing. *Aust Prescr* 2011;43:182-5.
27. Formulaire MRS 2014: Chapitre Système nerveux. www.farmaka.be
28. Teresi J, Abrams R, Holmes D et al. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:613-20.
29. Serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva. Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas. www.ephor.artsennet.nl
30. www.ephor.artsennet.nl

31. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele R. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-013-1499-3.
32. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. <http://www.whocc.no>
33. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AA09
34. INAMI. L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement des indications autres que les troubles dépressifs. Réunion de consensus, 31 mai 2007. Annexe aux Folia Pharmacotherapeutica, 2008;35.
35. www.ephor.nl
36. www.crediblemeds.org
37. http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_Insomnie.pdf
38. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments 2014. www.cbip.be
39. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE et al. Double-blind randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-50.
40. Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:403-11.
41. Calati R, Signorelli MS, Balestri M et al. Antidepressants in elderly: a metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Dis* 2013;147:1-8.
42. Bain KT, Holmes HH, Beers MH et al. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *JAGS* 2008;56:1946-52.
43. <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2010/April/stopguide.aspx>
44. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2013;0:1-6.
45. Formulaire MRS 2014: Chapitre Système nerveux. www.farmaka.be
46. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
47. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
48. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
49. Formulaire MRS 2014 : Chapitre Pathologies ostéoarticulaires.
50. Hiele M. Bijwerkingen van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen op de maagdartractus. *Tijdschr voor Geneesk* 2005;61:581-8.
51. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 2011. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
52. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-37.
53. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010;27:775-89.
54. 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.
55. Bjordal J, Ljunggren A, Klovning A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317.
56. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
57. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
58. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:913-24.