

Les dix prescriptions médicamenteuses à éviter chez la personne âgée



Thomas Vogel
Pôle de Gériatrie
HUS



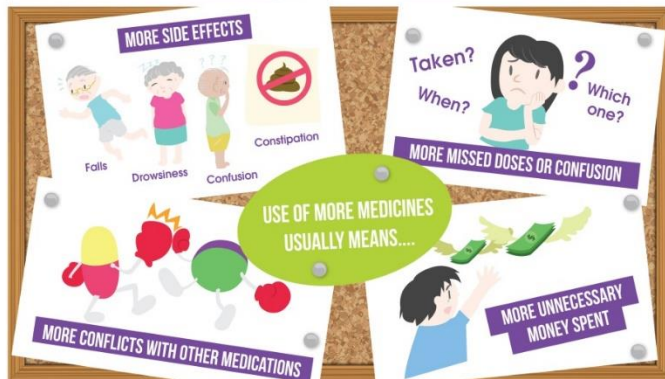
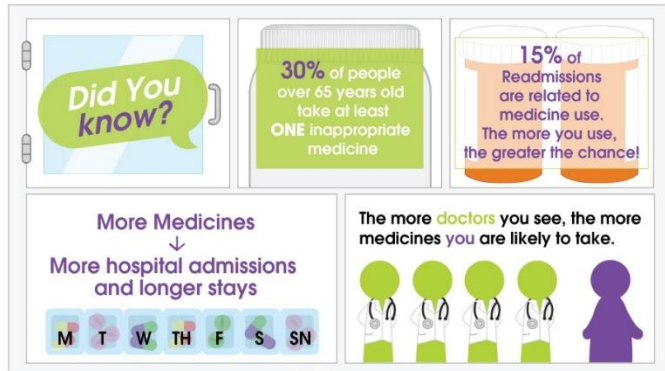
Déclarations légales

- 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



If you are taking more than 5 medicines...
Your pharmacist and doctor can help you **optimise** your medicines!



JUST ASK!
KNOW YOUR MEDICINES
OWN YOUR HEALTH
DEFEND YOUR PHARMACIST



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

SPIRONOLACTONE 25	1-0-0
LEVOTHYROX 75	1-0-0
SINE NET 100/10	1-1-1
SERESTA 10mg	1-0-1
STAGID 700	1-0-1
EUQUEVIS 5mg	1-0-1
FEROPLEX 10mg	0-0-1
CACIT D3 1500	1-0-1
DAPALGAN 1000	1-1-1
LABILIX 20mg	1-0-0
EXELON 125	1-0-1
PRAVASTATINE 20	0-1-0

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

HYLOVIS multisol	1-1-1-1
DEXERYL GEN	1-0-1 3lets
INEXIUM 40	1-0-0
FORLAX N. 45.5g	2-2-2
NORACOL lavement	1-0-0 3x/1se
VOLTARENE Emulgel	1-1-1 6lets
TITANOREINS G	1-0-1
EDUETYL Suppo	1-0-0
KETO DERM	
IRAPROFENE 200	

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible
à 313.2201 de la Loi sur l'accès à l'information, article L. 162-1-14 du Code de la

BETASERON 20

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.

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...

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

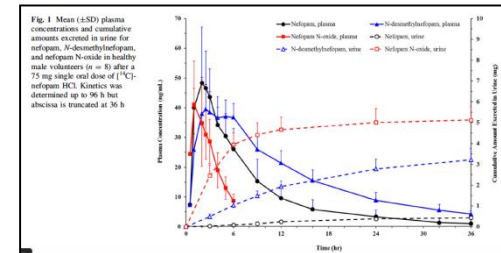
Alpress LP 2,5mg et 5mg	Prazosine	C02C	ADRENOLYTIQUES A ACTION PERIPHERIQUE	Comprimé LP osmotique		Ne pas casser, ni broyer, ni mâcher
Altéis 10mg, 20mg et 40mg	Olmésartan	C09C	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II	Comprimé pelliculé		Au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, ne pas mâcher
Bi-tildiem 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

OMÉDIT Grand Est 2019; « pas d'étude / modifications pharmacologiques »

10. Nefopam sur un sucre

10. Nefopam sur un sucre

- Inhibiteur recapture 5-HT et dopamine + **anticholinergique**
- Commercialisation voie orale: STOP en 1976 (30mg, 4x/j). IM, IV depuis 1981
- Pharmacocinétique (Heel et coll., *Drugs* 1980)
 - BDO 40%; déméthylnéfopam actif
- Efficacité: ??????
- Allergie, psychostimulant, tachycardie, HTA
- Mittur A. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018



Per os: biodisponibilité mauvaise, efficacité incertaine, effet anticholinergique

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?

8. Colchicine

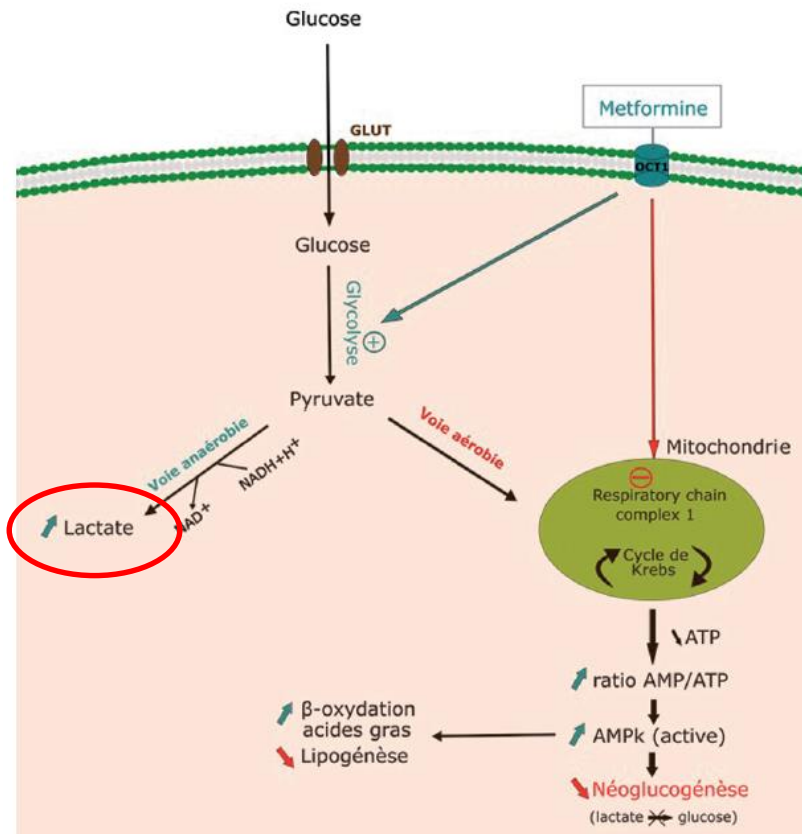
8. Colchicine

- 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 néoglucogénèse 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 néoglucogénèse 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

7. Tramadol

7. Tramadol



TRAMADOL

Soupe pharmacologique....



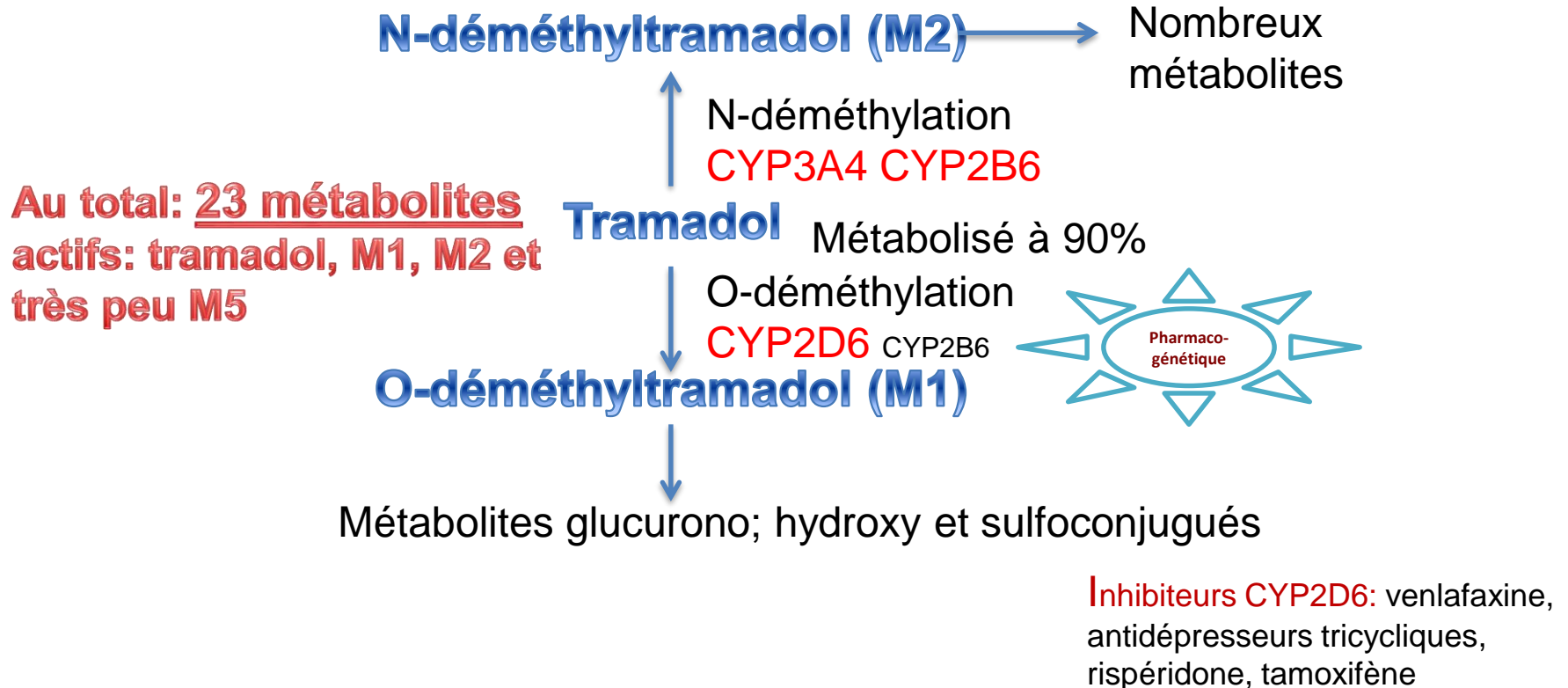
MORPHINE

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. Métabolisme hépatique du tramadol



7. Tramadol

- **Le Tramadol** (et la codéine, ainsi que l'oxycodone d'ailleurs!) sont métabolisés par le même cytochrome (**CYP 2D6**) qui présente un important polymorphisme génétique:
 - Faible efficacité chez les métaboliseurs (très) lents
 - **Effets indésirables majeurs chez les métaboliseurs (très) rapides.**
- Ne jamais associer le tramadol et la codeine
- Tramadol sol buv 100mg/ml; 1goutte= 2,5mg?
- « *Solution buvable : Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.* ». **VIDAL**

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. Anti-arythmique type flécaïne

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

MARCH 21, 1991

Number 12

MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS RECEIVING ENCAINIDE, FLECAINIDE, OR PLACEBO

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

DEBRA S. ECHT, M.D., PHILIP R. LIEBSON, M.D., L. BRENT MITCHELL, M.D., ROBERT W. PETERS, M.D.,
DULCE OBIAS-MANNO, R.N., ALLAN H. BARKER, M.D., DANIEL ARENSBERG, M.D., ANDREA BAKER, R.N.,
LAWRENCE FRIEDMAN, M.D., H. LEON GREENE, M.D., MELISSA L. HUTHER,
DAVID W. RICHARDSON, M.D., AND THE CAST INVESTIGATORS*

Abstract Background and Methods. In the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, designed to test the hypothesis that suppression of ventricular ectopy after a myocardial infarction reduces the incidence of sudden death, patients in whom ventricular ectopy could be suppressed with encainide, flecainide, or moricizine were randomly assigned to receive either active drug or placebo. The use of encainide and flecainide was discontinued because of excess mortality. We examined the mortality and morbidity after randomization to encainide or flecainide or their respective placebo.

Results. Of 1498 patients, 857 were assigned to receive encainide or its placebo (432 to active drug and 425 to placebo) and 641 were assigned to receive flecainide or its placebo (323 to active drug and 318 to placebo). After a mean follow-up of 10 months, 89 patients had died: 59 of arrhythmia (43 receiving drug vs. 16 receiving placebo; $P = 0.0004$), 22 of nonarrhythmic cardiac causes (17 receiving drug vs. 5 receiving placebo; $P = 0.01$), and 8 of noncardiac causes (3 re-

ceiving drug vs. 5 receiving placebo). Almost all cardiac deaths not due to arrhythmia were attributed to acute myocardial infarction with shock (11 patients receiving drug and 3 receiving placebo) or to chronic congestive heart failure (4 receiving drug and 2 receiving placebo). There were no differences between the patients receiving active drug and those receiving placebo in the incidence of nonlethal disqualifying ventricular tachycardia, proarrhythmia, syncope, need for a permanent pacemaker, congestive heart failure, recurrent myocardial infarction, angina, or need for coronary-artery bypass grafting or angioplasty.

Conclusions. There was an excess of deaths due to arrhythmia and deaths due to shock after acute recurrent myocardial infarction in patients treated with encainide or flecainide. Nonlethal events, however, were equally distributed between the active-drug and placebo groups. The mechanisms underlying the excess mortality during treatment with encainide or flecainide remain unknown. (N Engl J Med 1991; 324:781-8.)

5. Anti-arythmique type flécaïne

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

MARCH 21, 1991

Number 12

MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS RECEIVING ENCAINIDE, FLECAINIDE, OR PLACEBO

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

DEBRA S. ECHT, M.D., PHILIP R. LIEBSON, M.D., L. BRENT MITCHELL, M.D., ROBERT W. PETERS, M.D.,
DULCE OBIAS-MANNO, R.N., ALLAN H. BARKER, M.D., DANIEL ARENSBERG, M.D., ANDREA BAKER, R.N.,
LAWRENCE FRIEDMAN, M.D., H. LEON GREENE, M.D., MELISSA L. HUTHER,
DAVID W. RICHARDSON, M.D., AND THE CAST INVESTIGATORS*

Abstract *Background and Methods.* In the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, designed to test the hypothesis that suppression of ventricular ectopy after a myocardial infarction reduces the incidence of sudden death, patients in whom ventricular ectopy could be suppressed with encainide, flecainide, or moricizine were randomly assigned to receive either active drug or placebo. The use of encainide and flecainide was discontinued because of excess mortality. We examined the mortality and morbidity after randomization to encainide or flecainide or their respective placebo.

Results. Of 1498 patients, 857 were assigned to receive encainide or its placebo (432 to active drug and 425 to placebo) and 641 were assigned to receive flecainide or its placebo (323 to active drug and 318 to placebo). After a mean follow-up of 10 months, 89 patients had died: 59 of arrhythmia (43 receiving drug vs. 16 receiving placebo; $P = 0.0004$), 22 of nonarrhythmic cardiac causes (17 receiving drug vs. 5 receiving placebo; $P = 0.01$), and 8 of noncardiac causes (3 re-

ceiving drug vs. 5 receiving placebo). Almost all cardiac deaths not due to arrhythmia were attributed to acute myocardial infarction with shock (11 patients receiving drug and 3 receiving placebo) or to chronic congestive heart failure (4 receiving drug and 2 receiving placebo). There were no differences between the patients receiving active drug and those receiving placebo in the incidence of nonlethal disqualifying ventricular tachycardia, proarrhythmia, syncope, need for a permanent pacemaker, congestive heart failure, recurrent myocardial infarction, angina, or need for coronary-artery bypass grafting or angioplasty.

Conclusions. There was an excess of deaths due to arrhythmia and deaths due to shock after acute recurrent myocardial infarction in patients treated with encainide or flecainide. Nonlethal events, however, were equally distributed between the active-drug and placebo groups. The mechanisms underlying the excess mortality during treatment with encainide or flecainide remain unknown. (N Engl J Med 1991; 324:781-8.)

Fibrillation atriale sujet âgé: « *rate control* » non inférieur
« *rythm control* »... sauf situations particulières

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 des 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

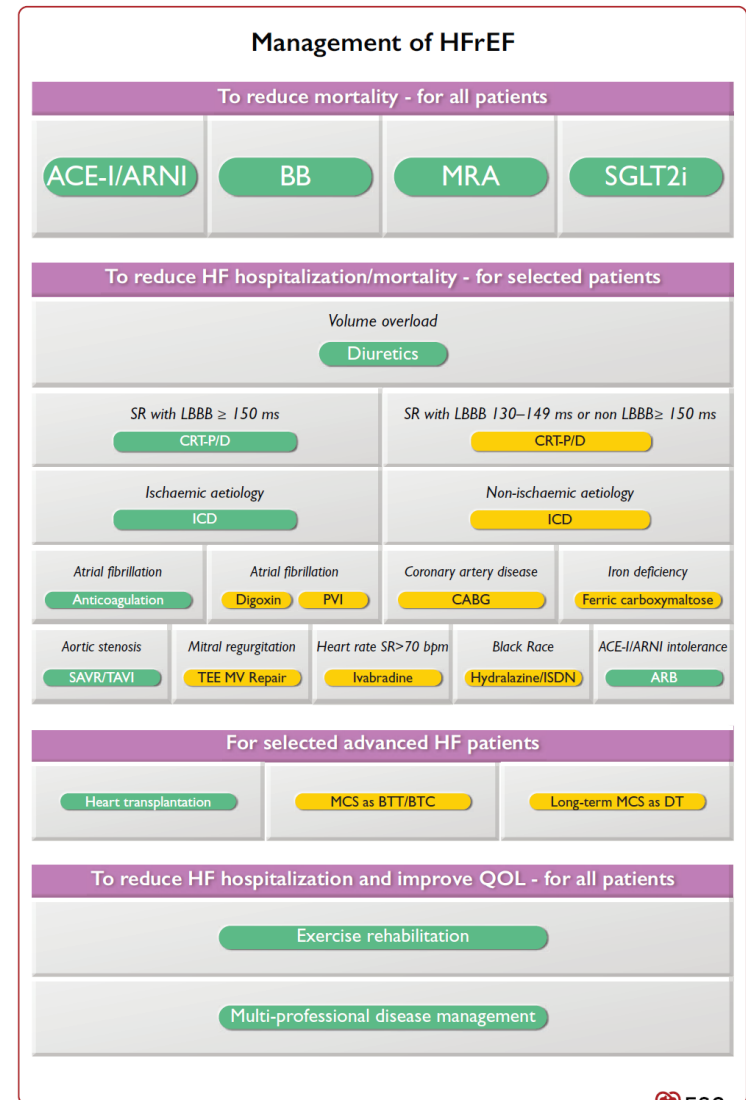
4. Benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie longue

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



The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 341

SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 10



THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

BERTRAM PITT, M.D., FAIEZ ZANNAD, M.D., WILLEM J. REMME, M.D., ROBERT CODY, M.D., ALAIN CASTAIGNE, M.D.,
ALFONSO PEREZ, M.D., JOLIE PALENSKY, M.S., AND JANET WITTES, PH.D.,
FOR THE RANDOMIZED ALDACTONE EVALUATION STUDY INVESTIGATORS*

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
Age — yr	65±12	65±12
White race — %	86	87
Sex — no. (%)		
Male	614 (73)	603 (73)
Female	227 (27)	219 (27)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122±20	123±21
Diastolic	75±11	75±12
Heart rate — beats/min	81±15	81±14
New York Heart Association class — no. (%)		
II	3 (0.4)	4 (0.5)
III	581 (69)	592 (72)
IV	257 (31)	226 (27)
Left ventricular ejection fraction — %†	25.2±6.8	25.6±6.7
Cause of heart failure — no. (%)‡		
Ischemic	453 (54)	454 (55)
Nonischemic	386 (46)	368 (45)
Medications — %		
Loop diuretics	100	100
ACE inhibitors	94	95
Digitalis	72	75
Aspirin	37	36
Potassium supplements	27	29
Beta-blockers	10	11
Mean dose of ACE inhibitors — mg/day		
Captopril	62.1	63.4
Enalapril	16.5	13.5
Lisinopril	13.1	15.5

*Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

†The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

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	Mépidine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	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		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénydyl
		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
Alvérite	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépiridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazépat	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavacate
Fluoxamine		Hydroxyzine
Furosemide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutyrin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procytidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Thiophylline		Pyritamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Taltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexphénydyl
		Trimipramine

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

Disponible en ligne sur
 SoVerge ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EMC consulte
www.emc-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,*}



En association, ou forte posologie

Tableau 2 Échelle du risque c

Score 1

Alimémazine
Alprazolam
Alvérite
Aténolol
Bromphéniramine
Bupropion
Captopril
Chlorthalidone
Cimetidine hydrochloride
Clorazépat
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

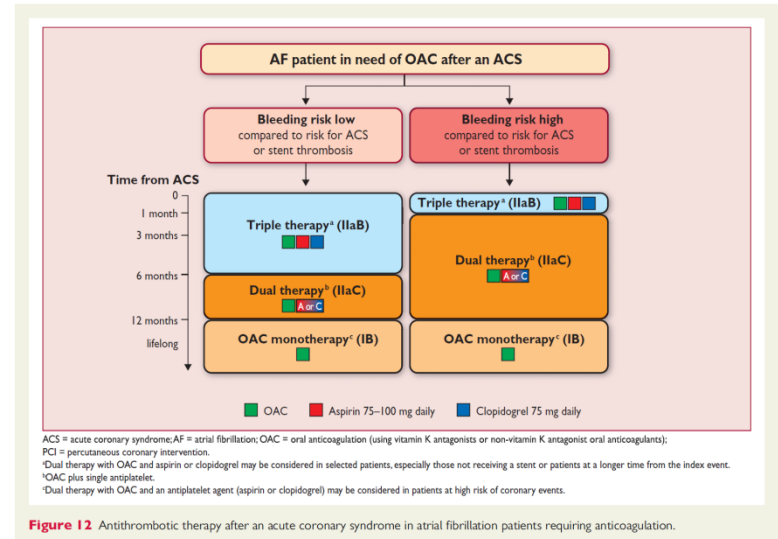
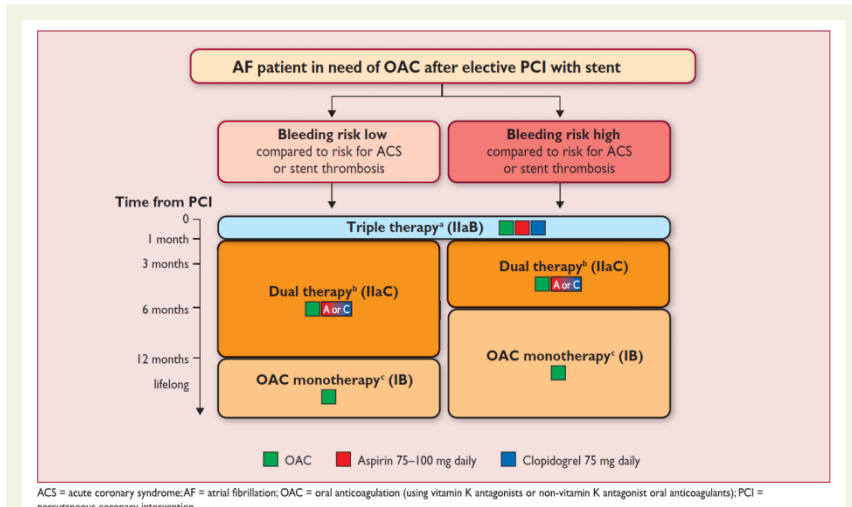


Figure 12 Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.



ESC

European Society
of Cardiology

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

2. Par extension: Prudence avec les AOD avec une clairance de la créatinine < 30 (Cockcroft) en évitant le dabigatran

Pharmacologie

	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*

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).

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

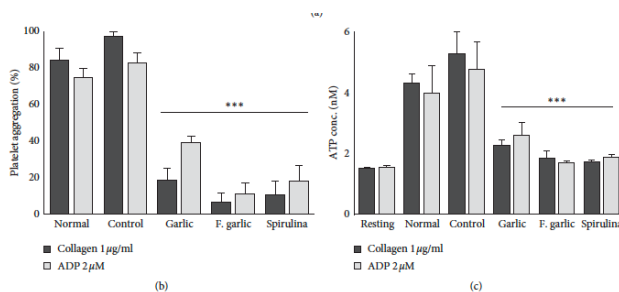


FIGURE 2: Fermented garlic inhibits agonist-stimulated platelet aggregation and granule secretion. (a, b) Washed platelets obtained from the normal chow (normal), high cholesterol diet (control), garlic, fermented garlic (F. garlic), and spirulina groups were incubated at 37°C with continuous stirring 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. AINS



1. AINS



INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES
(de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL)
rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE
dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 26/3/2019

Date d'ouverture de l'enquête	Jun 2018
CRPV rapporteur	CRPV Tours – CRPV Marseille
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	CRPV Marseille
CRPV Relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires	
Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	25 mars 2003 17 mai 2016
Période couverte par le rapport	Jusqu'au 31/12/2018

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

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Rappel du bon usage du diclofénac après la publication
étude relative au risque cardiovasculaire

S'informer ← précédent

Rappel du bon usage du diclofénac après la pu
d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasc.

26/09/2018

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé
l'inflammation, notamment dans les affections rhumatologiques et
nombreux médicaments.

En France, les médicaments contenant du diclofénac sous forme d
injectables, ne peuvent être obtenus que sur prescription médicale

L'ANSM rappelle aux médecins l'importance de respecter l'AMM de
contre-indications et les mises en garde, et aux patients de ne pas
dehors de toute prescription médicale.

L'ANSM a pris connaissance des résultats d'une étude ré:
Medical Journal, sur les effets cardiovasculaires du diclof
Cette nouvelle étude suggère un risque plus élevé d'évén
faible dose et pour des durées d'utilisation courtes (30 j
(paracétamol, ibuprofène, naproxène). Ces éléments con
le diclofénac en automédication, et s'il est prescrit, de l'
Le risque cardiovasculaire des AINS est bien connu et a
en 2005, 2006 et 2012, conduisant à mentionner ce
produit (RCP) et notices de chaque AINS.

En 2012, le Comité européen pour l'Évaluation des Risques
initié une revue approfondie de la tolérance cardiovascul
Cette revue spécifique a conclu au rapport bénéfique / ris
de l'AMM, avec toutefois l'ajout d'une nouvelle contre-in
cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive avé
périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale). Il avait
diclofénac :

• instauration du traitement précédée d'une évaluation a

Health Services and Outcomes Research

Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction A Nationwide Cohort Study

Anne-Marie Schjerning Olsen, MB; Emil L. Fosbol, MD, PhD; Jesper Lindhardsen, MD;
Fredrik Folke, MD, PhD; Mette Charlott, MD; Christian Selmer, MD; Morten Lamberts, MD;
Jonas Bjerring Olsen, MD; Lars Køber, MD, DMSc; Peter R. Hansen, MD, PhD, DMSc;
Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD

Background—Despite the fact that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are contraindicated among patients with established cardiovascular disease, many receive NSAID treatment for a short period of time. However, little is known about the association between NSAID treatment duration and risk of cardiovascular disease. We therefore studied the duration of NSAID treatment and cardiovascular risk in a nationwide cohort of patients with prior myocardial infarction (MI).

Methods and Results—Patients ≥ 30 years of age who were admitted with first-time MI during 1997 to 2006 and their subsequent NSAID use were identified by individual-level linkage of nationwide registries of hospitalization and drug dispensing from pharmacies in Denmark. Risk of death and recurrent MI according to duration of NSAID treatment was analyzed by multivariable time-stratified Cox proportional-hazard models and by incidence rates per 1000 person-years. Of the 83 677 patients included, 42.3% received NSAIDs during follow-up. There were 35 257 deaths/recurrent MIs. Overall, NSAID treatment was significantly associated with an increased risk of death/recurrent MI (hazard ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.29 to 1.62) at the beginning of the treatment, and the risk persisted throughout the treatment course (hazard ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.46 to 1.64 after 90 days). Analyses of individual NSAIDs showed that the traditional NSAID diclofenac was associated with the highest risk (hazard ratio, 3.26; 95% confidence interval, 2.57 to 3.86 for death/MI at day 1 to 7 of treatment).

Conclusions—Even short-term treatment with most NSAIDs was associated with increased risk of death and recurrent MI in patients with prior MI. Neither short- nor long-term treatment with NSAIDs is advised in this population, and any NSAID use should be limited from a cardiovascular safety point of view. (*Circulation*. 2011;123:2226-2235.)

Key Words: antiinflammatory agents, nonsteroidal ■ cyclooxygenase 2 inhibitors ■ mortality ■ myocardial infarction ■ prognosis

ORIGINAL INVESTIGATION

Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure

Gunnar H. Gislason, MD, PhD; Jeppe N. Rasmussen, MD, PhD; Steen Z. Abildstrom, MD, PhD; Tina K. Schramm, MD;
Morten L. Hansen, MD; Emil L. Fosbol, MB, BSc; Søren Sørensen, MD; Fredrik Folke, MD; Pernille Buch, MD, PhD;
Niels Gadsbøl, MD, DMSc; Søren Rasmussen, MSc, PhD; Henrik E. Poulsen, MD, DMSc; Lars Køber, MD, DMSc;
Mette Madsen, MSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc

Background: Accumulating evidence indicates increased cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use, in particular in patients with established cardiovascular disease. We studied the risk of death and hospitalization because of acute myocardial infarction and heart failure (HF) associated with use of NSAIDs in an unselected cohort of patients with HF.

Methods: We identified 107 092 patients surviving their first hospitalization because of HF between January 1, 1995, and December 31, 2004, and their subsequent use of NSAIDs from individual-level linkage of nationwide registries of hospitalization and drug dispensing by pharmacies in Denmark. Data analysis was performed using Cox proportional hazard models adjusted for age, sex, calendar year, comorbidity, medical treatment, and severity of disease, and propensity-based risk-stratified models and case-crossover models yielded similar results.

Results: A total of 36 534 patients (33.9%) claimed at least 1 prescription of an NSAID after discharge; 60974 (56.9%)

died, and 8970 (8.4%) and 39 984 (37.5%) were hospitalized with myocardial infarction or HF, respectively. The hazard ratio (95% confidence interval) for death was 1.70 (1.38-1.82), 1.75 (1.63-1.88), 1.31 (1.25-1.37), 2.08 (1.95-2.21), 1.22 (1.07-1.39), and 1.28 (1.21-1.35) for rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, diclofenac, naproxen, and other NSAIDs, respectively. Furthermore, there was a dose-dependent increase in risk of death and increased risk of hospitalization because of myocardial infarction and HF. Propensity-based risk-stratified analysis and case-crossover models yielded similar results.

Conclusions: NSAIDs are frequently used in patients with HF and are associated with increased risk of death and cardiovascular morbidity. Inasmuch as even commonly used NSAIDs exerted increased risk, the balance between risk and benefit requires careful consideration when any NSAID is given to patients with HF.

1. 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

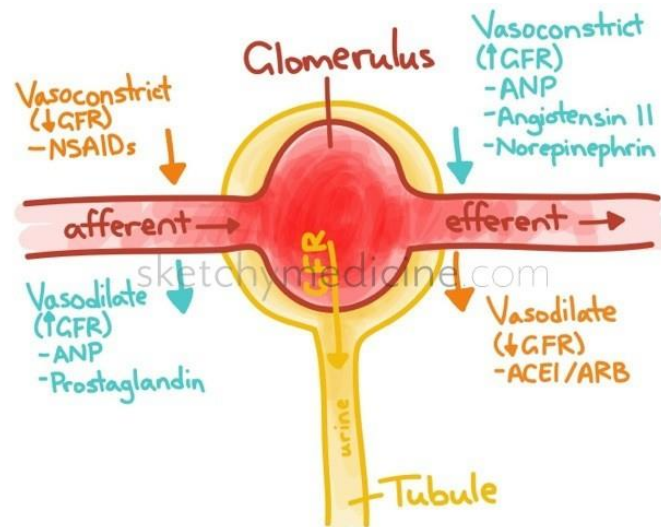
- Bénéfices: fonctionnels, symptomatiques
- EI majeur: LA MORT
- Gastro-toxicité +++
- Néphro-toxicité +++
- HTA: risque de résistance
- Risque cardiovasculaire, IDM
- Insuffisance cardiaque: risque de décompensation
- Risque hémorragique: AVK, AOD, antiagrégants
- Risque infectieux



Ce ne sont jamais des antalgiques de première intention

1. AINS

AINS + IEC / ARA 2



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

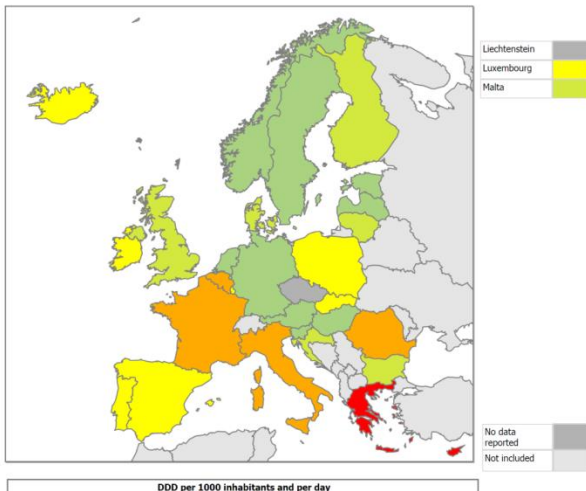


1.... Et peut-être aussi les antibiotiques



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

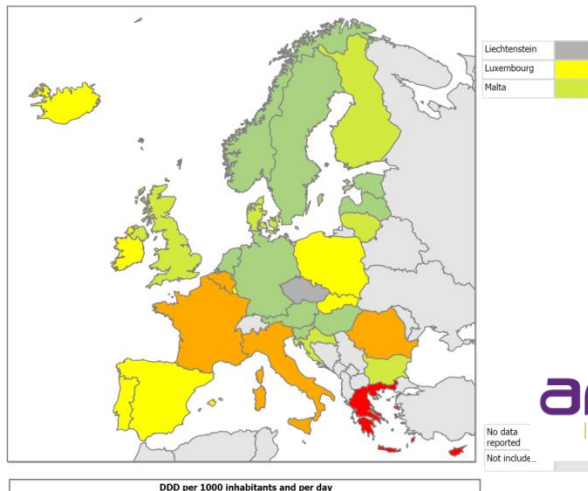
En médecine de ville : la consommation globale a été de 30,3DDJ/1000h/j contre 29,9 en 2015. C'est le plus mauvais résultat obtenu depuis 2002 et la tendance à l'augmentation de consommation se confirme d'année en année depuis 2004 après une baisse de 2000 à 2003. Néanmoins l'analyse par molécules/classes 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 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

SECURITE SOCIALE
l'Assurance
Maladie

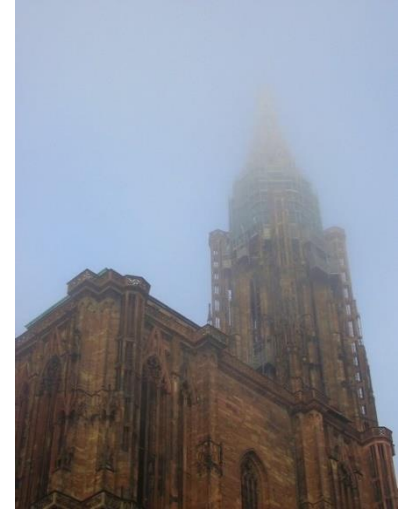
Bonne nouvelle « COVID »

les prescriptions d'antibiotiques ont continué de diminué en 2021 avec une baisse de 24,8 % de prescriptions (4,7 millions en 2021), notamment grâce au respect des gestes barrières qui ont diminué la circulation des virus (hors Covid-19) et des infections.

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%).

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....



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.