



Polymédication chez la personne âgée

2° partie

JUILLET 2014

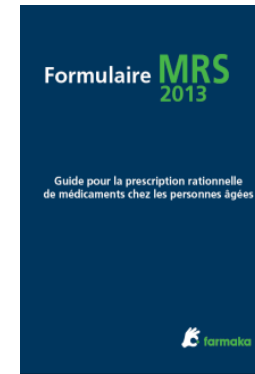
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam

Lic. Baitar Abdelbari
Ph. De Milt Hanne
Ph. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Ph. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Ph. Wouters Sofie

Revue systématique de la littérature scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS Formul R/ info

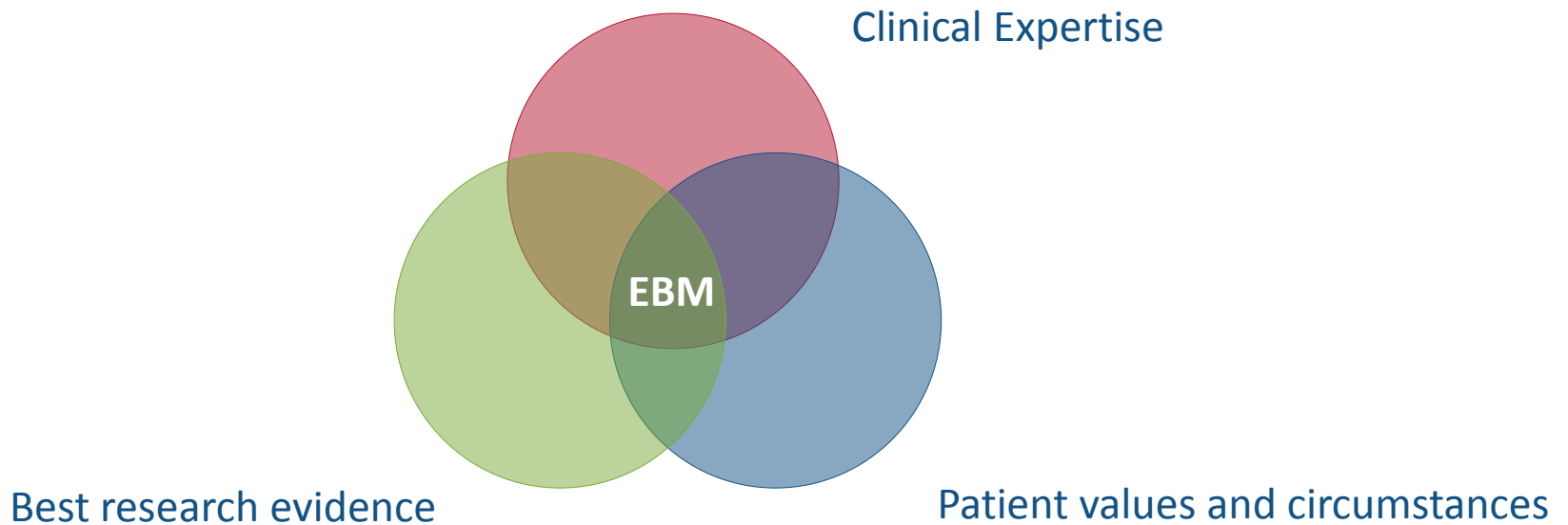


Fiche de Transparence CBIP



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Introduction



Contexte

- Population plus âgée, multimorbidité
- Recommandations de bonne pratique EBM
- Divers outils d'aides, pas de consensus

Contenu

- Description du problème
- Cas clinique
 - Outils d'aide à la prise en charge
 - Messages-clés

Méthodologie

Sources principales

- Recommandations de bonne pratique
 - Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen (NL) (2012)
 - Polypharmacy Guidance (UK) (2012)
- AGS Beers Criteria (2012)
- STOPP-START (2008)
- Formulaire MRS 2014 + Formul R/ info
- Avis d'experts belges

Plan

Polymédication

Définition

Prise en charge

Quand ? Qui ?

Comment ?

Arrêt médication chronique

Cas clinique – Paula 82 ans

Cardio-vasculaire

Neuro-psy

Antihypertenseurs

Neuroleptiques

IC – IEC

Anticholinergiques

Statines

Antidépresseurs

Aspirine

Benzodiazépines

Gastro-intestinal

Ostéo-articulaire

IPP

AINS

Diphosphonates

Pour conclure

Annexe



Définitions – Problématique



Polymédication :
Utilisation (chronique) de plusieurs médicaments (5 ou plus)

MRS BELGIQUE

ou

Administration de plus de médicaments que cliniquement indiqué

MEDICATION
APPROPRIÉE –
INAPPROPRIÉE

Polymédication associée à ↗ morbi-mortalité

DETAILS

Prise en charge

Evaluation systématique critique de la consommation médicamenteuse

Quand ?

- annuelle, au minimum
- lors de moments-clés, au retour d'une hospitalisation par exemple

Chez qui ?

≥ 65 ans et ≥ 5 médicaments pris chroniquement
et minimum 1 des facteurs de risque suivants :

- ↘ fonction rénale
- ↘ fonctions cognitives
- ↗ risque de chute
- indice d'une moins bonne observance
- ne vit pas de façon autonome

Prise en charge

Comment ?

Pas de consensus international quant à une méthode particulière

- **Analyse d'utilisation** : que prend le patient ? OTC ? Quel est son vécu ?
- **Analyse de la médication** (outils d'évaluation implicites et explicites)
 - Arrêter un médicament ?
 - Existe-t-il (encore) une indication ?
 - Le médicament est-il (suffisamment) efficace ?
 - Contre-indications ? Effets indésirables ? Interactions ?
 - Adapter un médicament ? Problèmes de dosage et/ou d'utilisation ?
 - Débuter un médicament ?
- **Plan de traitement** : planifier les modifications éventuelles
- **Dialogue de traitement** : discuter les modifications avec le patient



Comorbidités,
objectifs thérapeutiques,
préférences du patient

IMPLICITE
EXPLICITE

MAI

BEERS

STOPP – START

EFFETS
INDESIRABLES

FONCTION
RENALE

INTERACTIONS

UTILE ?

Evaluation systématique critique

Paula, 82 ans, autonome

Analyse d'utilisation: Que prend-elle ?

Antécédents	Actuellement	Traitement chronique actuel
<ul style="list-style-type: none">• Chute à domicile et fracture vertébrale → hospitalisation Trouble du comportement à l'hôpital et diagnostic d'un début de démence (03/2014)• Ulcère estomac (2013)• Fracture de fragilité poignet (1994)• Dépression (décès mari) (2012)	<ul style="list-style-type: none">• Hypertension artérielle contrôlée• Insuffisance cardiaque• Arthrose• Clairance de créatinine = 54ml/min• Chol tot = 186 mg/dl• Chol HDL = 68 mg/dl• Chol LDL = 116 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">• Atorvastatine 80mg• Aspirine 160mg• Chlortalidone 25mg• Fluoxétine 20mg (2012)• Lorazépam 2,5mg• Olanzapine 10mg (03/2014)• Oméprazole 20mg (2013)• Ibuprofène 600mg, si douleur +++• OTC : néant

Analyse d'utilisation : Quel est son vécu ?

- Ne se plaint spontanément d'aucun effet indésirable
- A l'anamnèse : sécheresse de bouche et légère constipation qui s'est aggravée depuis son hospitalisation
- Pas de problème d'ingestion
- Moral OK depuis +/- 1 an
- A retrouvé son autonomie pour les AVQ depuis son retour d'hôpital
- Dort 'normalement' sauf quand elle oublie son comprimé

Evaluation systématique critique

Analyse de la médication


- Arrêter ?
 - Existe-t-il (encore) une indication ?
 - Le médicament est-il (suffisamment) efficace ?
 - Contre-indications ? Effets indésirables ? Interactions ?
- Adapter ? Problèmes de dosage et/ou d'utilisation ?
- Débuter ?



Comorbidités,
objectifs thérapeutiques,
préférences du patient

Pour chaque médicament...

Evaluation systématique critique

Cardiovasculaire	Poursuivre ?	Adaptation ?	Débuter ?
Aspirine 160mg	Non		
Chlortalidone 25mg	Oui	OK	
Atorvastatine 80mg	A discuter : stop ou ↘ dose 	Si poursuite statine : alternatives éventuelles : prava, rosuvastatine Si poursuite atorvastatine : Éventuellement ↘ dose	
			IEC

EVALUATION

EVALUATION

EVALUATION

EVALUATION



Aspirine en prévention primaire : non recommandée

Antihypertenseurs : utiles – cibler <15/9

Statines : en prévention primaire, évaluer au cas par cas (niveau de risque, comorbidités, espérance de vie, préférences du patient,...)

START IEC en traitement de fond de l'insuffisance cardiaque

Evaluation systématique critique

Neuropsy	Poursuivre ?	Adaptation ?	Débuter ?
Fluoxétine 20mg	Non 		
Lorazépam 2,5mg	Non 		
Olanzapine 10mg	Non		
			-

EVALUATION

EVALUATION

EVALUATION


Antidépresseurs indiqués uniquement si dépression majeure sévère
Prévention des rechutes chez sujet âgé : R/ 9-12 mois après rémission

Hypnotiques à éviter chez le sujet âgé – Pas d'usage chronique

Neuroleptiques - SCPD : Si danger

Dose la plus faible – Eviter usage > 3 mois

Evaluation systématique critique

Ostéo-articulaire	Poursuivre ?	Adaptation ?	Débuter ?
Ibuprofène 600mg	Non		
			Paracétamol
			Diphosphonates + Ca/Vit D ? 

EVALUATION

EVALUATION

EVALUATION

Douleur arthrosique : **paracétamol** = 1^{er} choix

Idéalement pas d'**AINS** si pathologie / FR cardio-vasculaire
AINS : ↗ risque gastro-intestinal (IPP)

START diphosphonate Ca Vit D si risque de fracture élevé

Evaluation systématique critique

Gastro-intestinal	Poursuivre ?	Adaptation ?	Débuter ?
Oméprazole 20mg	Non		
			-

EVALUATION

STOP IPP pour pathologie ulcéreuse après maximum 8 semaines

Arrêt d'une médication chronique

- Comment ?

- Vérifier la prise réelle
- Diminuer et stopper un seul médicament à la fois
- Diminuer progressivement (sauf en cas d'effet indésirable grave)
- Surveiller
 - l'apparition de symptômes de sevrage
 - la réapparition du problème initial



Par ordre de priorité	
Progressivement	Brutalement
Olanzapine	AINS - AAS
Lorazépam	
Fluoxétine	
Oméprazole	Atorvastatine

MEDICAMENT
POUVANT CAUSER
DES PROBLEMES LORS
DE L'ARRÊT BRUTAL

ARRÊT MEDICATION
ETUDES

PLANIFICATION
PAULA

Omissions de traitement - START

Chez +/- un patient sur deux

- Médicaments **les plus souvent** concernés
 - AAS
 - Statine
 - Antagoniste de la vitamine K
 - Diphosphonate
 - Ca/vitD
- **La majorité des ‘underuse’ potentiels sont de vrais omissions**, après analyse approfondie et individuelle du dossier du patient
- Ces omissions de traitement **contribuent potentiellement à des hospitalisations**
 - Fracture ↔ omission dipshosphonate/Ca/Vit D
 - Problèmes CV ↔ omission de statine/AAS/IEC

Pour conclure...

- **Polymédication associée à une augmentation de la morbi-mortalité**
- **Evaluation systématique de la consommation médicamenteuse**
- **Exemples de médicaments à évaluer**
 - Psychotropes et anticholinergiques : à éviter autant que possible
 - Neuroleptiques – SCPD : si danger – dose la plus faible – éviter usage > 3 mois
 - Benzodiazépines : pas d'usage chronique
 - Antidépresseurs – dépression : uniquement si majeure sévère
 - IPP pour pathologie ulcéreuse : stop après max 8 semaines
 - Statines : efficaces en prévention secondaire chez 65-80 ans
 - Antihypertenseurs : utiles – cibler <15/9
 - Aspirine : non recommandée en prévention primaire – 75-100mg/j en prévention secondaire
- **Penser à l'opportunité de prescrire un traitement préventif**
 - IEC si insuffisance cardiaque
 - AAS, statine si risque CV élevé
 - AVK si fibrillation auriculaire
 - Diphosphonate, Ca/Vit D si risque de fracture élevé





Annexe

Annexe – Plan

MRS Belgique

Approprié/Inapproprié

Problématique

Chutes

Hospitalisations

Sécurité

EI – Gériatrie - Cascade

Rein

Interactions

Médicament/maladie

Pharmacodynamiques

-cinétiques – P450

-cinétiques – P-gp

Exemples

QT

Prise en charge

Implicite/explicite

MAI

Beers

STOPP-START

Utile ?

Evaluation - Etudes

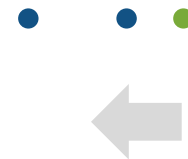
Arrêt - Etudes

Arrêt - Médicaments

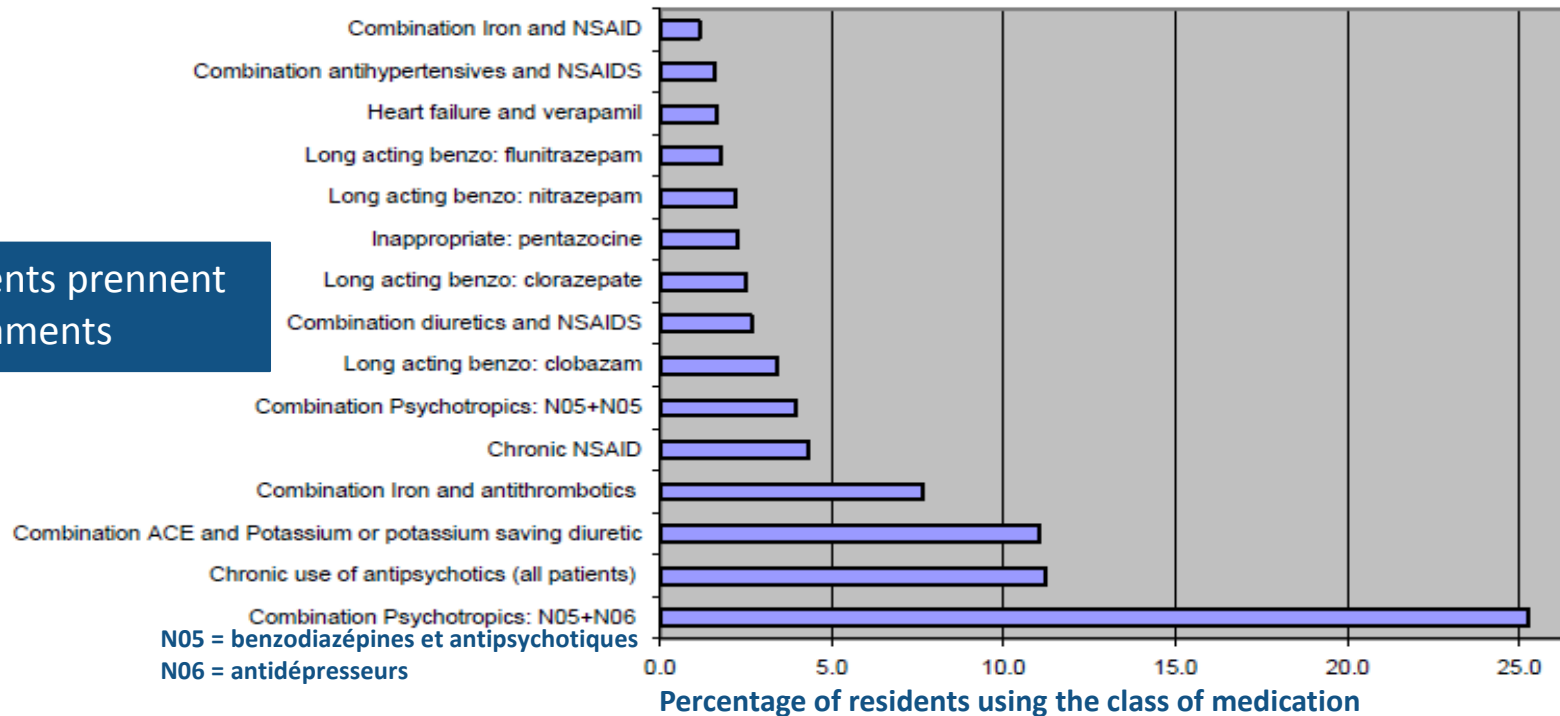
Annexe – Plan

AAS	Statines	Benzodiazépines	AINS
AAS 160mg	Atorvastatine 80mg	Lorazépam 2,5mg	Ibuprofène 600mg
Prévention primaire	EI - Généralités	Bénéfices - Risques	Cox-2 'sélectifs'
Diabète	Hem SNC - Diab - Musc	Sevrage - Etude	Paracétamol
FA	Gogn - Catar - Cancer	Non-médicamenteux	Diphosphonates
Antihypertenseurs	FR musculaire	Cycle	Evaluation
Chlortalidone 25mg	Suivi enzymatique	TCC	Sécurité
ESC	Interactions	TCC - Etudes	IPP
IEC		Antidépresseurs	Oméprazole 20mg
		Fluoxétine 20mg	
		Sécurité	
	Anticholinergiques	Neuroleptiques	
	Origines médic.	Olanzapine 10mg	Paula - Arrêt
	Sécurité	Sevrage - MA	Paula - Interactions
		Sevrage - Schéma	

Utilisation des médicaments en MRS belges



Bednurse Criteria : Prevalence of patients scoring on individual items (n=1730)



83% des résidents prennent
≥ 5 médicaments

Approprié – Inapproprié

Qualité de prescription (chez les personnes âgées)

- Médicament approprié si
 - indication claire basée sur des données probantes
 - bien supporté par la plupart des personnes (âgées)
 - rapport coût-bénéfices favorablePrise en compte des caractéristiques du patient (préférences, espérance de vie, ...)
- Médicament inapproprié si
 - risques plus importants que les avantages escomptés
 - alternatives aussi efficaces et plus sûres

Problématique

Polymédication associée à ↗ morbi-mortalité

- ↗ chutes
- ↘ capacités fonctionnelles pour les activités de la vie quotidienne
- ↗ hospitalisations
- ↗ mortalité
- Interactions et effets indésirables
 - troubles gastro-intestinaux, incontinence urinaire, déclin cognitif, confusion, délire,...
 - parfois considérés à tort comme ‘normaux pour l’âge’
 - pouvant générer d’autres prescriptions médicamenteuses

Attention à la prescription en cascade

(POLY)MEDICATION
ET CHUTES

POLYMEDICATION ET
HOSPITALISATION

MEDICATION ET
HOSPITALISATION

EFFETS
INDESIRABLES

Médicaments et chutes



Risque de chute

- OR = 1,72 si 3 à 4 médicaments (IC95% 1,09 à 2,71)
OR = 1,80 si ≥ 5 médicaments (IC95% 1,02 à 3,19)
- x 2,4 à 4,5 si ≥ 2 médicaments psychotropes vs 1 médicament psychotrope
- x 2,37 si ≥ 2 médicaments à action centrale (entre autres : benzodiazépines, autres sédatifs, antidépresseurs, antipsychotiques, analgésiques morphiniques)

MRS Belgique
83% des résidents prennent
 ≥ 5 médicaments

25% des résidents prennent
 ≥ 2 psychotropes

Polymédication et hospitalisation



- Polymédication associée à un plus grand risque d'hospitalisation pour effet indésirable
 - OR = 2,85 si 5-8 médicaments (IC95% 1,03 à 7,85)
 - OR = 3,90 si ≥ 9 médicaments (IC95% 1,43 à 10,61)
- Nombre de médicaments = facteur de risque indépendant d'hospitalisation pour effet indésirable

MRS Belgique
83% des résidents prennent
 ≥ 5 médicaments

Hospitalisations d'origine médicamenteuse



Pirmohamed 2004

Design	Population	n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
Obs. prosp.	> 16 ans admis dans 2 hôpitaux Age médian 76 ans UK	18820	6 mois	Hospitalisation liée à EI	6.5% dont 72% évitables
				Médication impliquée	Diurétiques 27% AAS à faible dose 18% AINS 12% Warfarine 10.5% Interactions 16,6%

Leendertse 2006 - HARM

Design	Population	n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
Obs.	Adultes admis en urgence dans 21 hôpitaux NL	12793	40 jours d'évaluation	Hospitalisation liée à EI	5,6% dont 46% évitables
				Médication impliquée dans les hospitalisations évitables	Associations de médicaments 29,8% Antiagrégants 8,7% - AVK 6,3% AINS 5,1%
				Symptômes motivant les hospitalisations évitables	Saignements gastro-intestinaux 14,5% Cardiovasculaires 10,5% Respiratoires 7,8%

Effets indésirables...

... pouvant générer une autre prescription

Base

Probl.

Symptôme	Etiologies médicamenteuses	Cascade
Constipation	Morphiniques, anticholinergiques, fer, calcium, antiacides (aluminium), antagonistes calciques (surtout vérapamil)	R/laxatif
Ulcère et/ou hémor. dig.	AINS, AAS, ISRS, duloxétine, venlafaxine, biphosphonates	R/IPP
Incontinence urinaire	Diurétiques, sédatifs, inhibiteurs de la cholinestérase	R/anticholinergique
Déclin cognitif	Anticholinergiques, sédatifs	
Confusion, délire	Anticholinergiques, antihistaminiques, antiparkinsoniens, antipsychotiques, benzodiazépines, théophylline, digoxine, corticostéroïdes, morphiniques	
Chute	Sédatifs, médicaments causant hypotension orthostatique (antihypertenseurs, diurétiques, dérivés nitrés, morphiniques, antiparkinsoniens)	
Bouche sèche	Anticholinergiques, benzodiazépines, IPP, morphiniques	
Extrapyramidal	Neuroleptique	R/ L-Dopa

ANTI-CHOLINERGIQUES

Liste non-exhaustive

Médicaments principalement éliminés par le rein

→ adaptation posologique si IR modérée à sévère
< 60 ml/min/1,73m² ou < 50ml/min

- IEC (adaptation si IR sévère)
- Diurétiques
- Fibrates
- Anti-H2
- Anti-H1 : ébastine, féxofénadine
- Insuline et analogues, metformine, sulfamidés hypoglycémiants à longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération prolongée, glimépiride)
- Diphosphonates
- Allopurinol
- Aténolol, sotalol
- Paroxétine
- Nitrofurantoïne, a- fam- gan- valaciclovir, céphalosporines, amoxicilline +/- ac clavulanique, quinolones, triméthoprime
- NACO

Marge thérapeutique étroite

- **Aminoglycosides**
- **Digoxine**
- **Lithium**
- **Colchicine**

Listes non-exhaustives

Diminuer la dose par prise et/ou allonger l'intervalle d'administration

Diurétiques : augmenter la dose (diur. anse) ou passer à un plus puissant (thiazide → anse)

Interactions



Variabilité interindividuelle importante, prédisposition génétique

- Médicaments – maladie
→ aggravation des symptômes de la maladie

DETAILS

- Pharmacodynamiques
Actions sur le même 'système' (récepteur, organe cible).
Souhaité ou non, synergique ou antagoniste.

DETAILS

- Pharmacocinétiques
Cytochromes P450 et P-gp
Inhibition, induction, compétition

DETAILS
P450

DETAILS
P-gp

- Quelques interactions pertinentes

DETAILS

Interactions médicaments - maladie

→ aggravation des symptômes de la maladie

Maladie	Médicament	Conséquence
Insuffisance cardiaque	Glitazone Antidépresseur tricyclique AINS	↗ insuffisance cardiaque
Démence	Anticholinergique	Délire
BPCO	Morphinique	Dépression respiratoire
IR	AINS	↗ insuffisance rénale
Prostatisme	Anticholinergique	Rétention urinaire

MÉDICAMENTS ↗ QT

Listes non-exhaustives

TABLE 2: 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome

Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Cardiovascular		

Interactions pharmacodynamiques

Actions sur le même 'système' (récepteur, organe cible).

Souhaité ou non, synergique ou antagoniste.

Synergie non-souhaitée	... par association de
Risque hémorragique	Anticoagulants
	Antiagrégants
	AINS
	SSRI, SNRI
↗ K ⁺	IEC, sartans, diurétiques d'épargne potassique
	AINS
	héparine
↘ fonction rénale	IEC, sartans
	AINS
↗ QT	MÉDICAMENTS ↗ QT

Listes non-exhaustives

Interactions pharmacocinétiques – P450



Inhibiteurs

SSRI (la plupart), **antifongiques** azolés et terbinafine, **macrolides** (clari-, érythro-, télitromycine), **antiarythmiques** (amiodarone, propafénone), **antagonistes calciques** (diltiazem, vérapamil, nicardipine), **pamplemousse, pomelo**

Concentration du substrat ↗

Substrats à marge thérapeutique étroite

Amiodarone, flécaïnide, carbamazépine, ac valproïque, clozapine, lévothyroxine, théophylline

Anticoagulants oraux

Exception dabigatran : glycoprotéine P

Concentration du substrat ↘

CYP450

Inducteurs

Antiépileptiques (la plupart), **antituberculeux** (rifampicine, rifubatine), **millepertuis**

Listes non-exhaustives

Interactions pharmacocinétiques – P-gp

- Beaucoup de **substrats du CYP3A4** sont des substrats de la P-gp, sauf digoxine
Des anticancéreux, des immunodépresseurs, colchicine, lina- saxa- sitagliptine, digoxine, dabigatran, rivaro- apixaban, aliskirène, des anti(rétro)viraux, silodosine, féxofénadine, posaconazole, indacatérol, lopéramide, palipéridone, prucalopride
- La plupart des **inhibiteurs du CYP 3A4** sont des inhibiteurs de la P-gp
Diltiazem, vérapamil, nifédipine, amiodarone, (hydro-quinidine, propafénone, atorvastatine, dipyridamole, ticagrélor, ranolazine, clari- érythromycine, itra- kétoconazole, des anti(rétro)viraux, des anticancéreux, rétigabine →

Concentration du substrat ↗

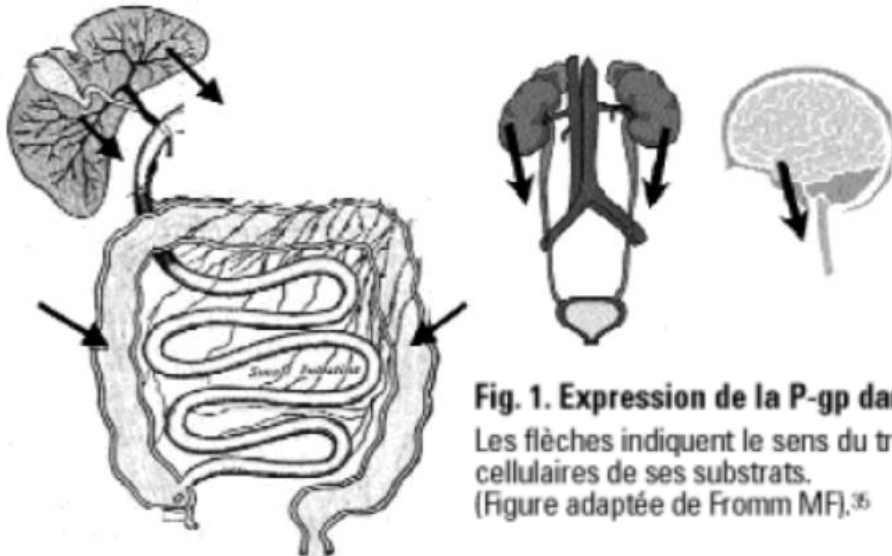


Fig. 1. Expression de la P-gp dans différents tissus.

Les flèches indiquent le sens du transport effectué par la P-gp, induisant une diminution des concentrations intracellulaires de ses substrats.
(Figure adaptée de Fromm MF).³⁵

Interactions – Quelques exemples pertinents

Associations à haut risque, à éviter

AINS	+ IEC ou sartan + diurétique + Cl Créat < 60ml/min + >75 ans sans IPP + insuffisance cardiaque + anticoagulant
Insuffisance cardiaque	+ AINS + antidépresseur tricyclique + glitazone + AINS
Anticoagulant (AVK + NACO)	+ antiagrégant plaquettaire + AINS + macrolide (sauf acénocoumarol) + métronidazole (AVK) + quinolone (warfarine et acénocoumarol) + antifongique azolé

Listes non-exhaustives

Allongement de l'intervalle QT

M-Mal

Dyn

Arythmie généralement si plusieurs facteurs de risque

- facteur de risque médicamenteux + non-médicamenteux
- plusieurs médicaments pouvant allonger l'intervalle QT
- un médicament allongeant l'intervalle QT + un médicament inhibiteur enzymatique, bradycardisant (ivabradine, inhibiteurs des cholinestérases, sotalol), ou à l'origine de troubles électrolytiques

Facteurs de risque

> 65ans, femme, pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, ischémie, bradycardie, bloc AV 2° et 3° degré), troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), allongement congénital de l'espace QT

Antiarythmiques	Surtout disopyramide, quinidine, sotalol
Antiémétique	Dompéridone (prudence > 30 mg/j), ondansétron (surtout doses élevées IV)
Antipsychotiques	Surtout dropéridol, pimozide, sertindol et halopéridol à doses élevées
Antidépresseurs	Tricycliques (surtout en cas de surdosage), (es)citalopram
Anti-infectieux	Erythromycine (surtout par voie IV), azithromycine, clarithromycine, télithromycine, moxifloxacine (dans une moindre mesure également la lévofloxacine et l'ofloxacine)

Outils implicites et explicites

Des outils complémentaires

Outils implicites

MAI

- Basés sur le jugement du clinicien
- Listes de questions
- Avantages
 - Prise en compte des particularités du patient
- Inconvénients
 - La bonne application dépend des connaissances du prescripteur

Outils explicites

BEERS

STOPP-START

- Basés sur des critères stricts
- Listes de médicaments, assorties de conseils de prescription par rapport aux pathologies
- Avantages
 - Clarté des avis
- Inconvénients
 - Peu flexibles
 - Ne tient pas suffisamment compte du patient (caractéristiques, préférences,...)

MAI – Medication Appropriateness Index

Base

Impl

- Y a-t-il une **indication** valable pour le médicament?
- Le médicament est-il **efficace** et constitue-t-il un choix approprié?
- La **dose** est-elle correcte?
- Les modalités de traitement (**mode d'administration** et **fréquence**) sont-elles correctes?
- Y a-t-il des **interactions** médicamenteuses cliniquement significatives?
- Y a-t-il une **contre-indication** pour le médicament (en raison de comorbidités)?
- Les modalités du traitement sont-elles **pratiques** pour le patient?
- Y a-t-il une **duplication** de traitement?
- La **durée** du traitement est-elle appropriée?
- Existe-t-il des options moins **coûteuses**?

Ne tient pas compte

- des effets indésirables
- de l'observance
- de la sous-prescription

Beers



Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
<i>Central Nervous System</i>	
Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation <i>(see online for full list)</i>	Avoid use for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is threat to self or others. Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia. <i>QE = Moderate; SR = Strong</i>

- Ne tient pas compte de la sous-prescription
- Pas forcément en accord avec les recommandations et/ou les spécialités belges

STOPP-START

Base

Expl

Eval

STOPP = Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions (≥ 65 ans)

E. Appareil musculo-squelettique

2. AINS avec une hypertension artérielle modérée-sévère (modérée : 160/100mmHg – 179/109mmHg; sévère: $\geq 180/110$ mmHg) (risque d'exacerbation de l'hypertension).
3. AINS en présence d'une insuffisance cardiaque (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

A. Système cardio-vasculaire

6. inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en présence d'une insuffisance cardiaque.

- Pas forcément en accord avec les recommandations et/ou les spécialités belges
- Mise à jour en cours

Prise en charge – Utile ?



Peu d'études en termes de critères forts

Evaluation systématique critique de la consommation médicamenteuse

- ↘ des problèmes liés à la pharmacothérapie
- ↘ de la prescription inappropriée
- ↘ des effets indésirables
- ↘ possible des hospitalisations

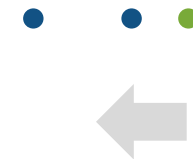
ETUDES

Arrêt d'une médication chronique

- arrêt psychotropes : ↘ chutes et ↗ fonctions cognitives
- arrêt antihypertenseurs : tension normale maintenue dans 20 à 85% des cas

ETUDES

Polymédication – Prise en charge



NHG 2012					
Design	Population	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
SR (RCTs)	> 65 ans > 5 médicaments	Analyse médicamenteuse en pharmacie/ pratique généraliste Pharmacien toujours impliqué	15/10454	Problèmes liés à la pharmacothérapie	Diminution
				Hospitalisations	Résultats non-univoques
				Qualité de vie	Pas d'effet
				Mortalité	Pas d'effet

Patterson 2012					
Design	Population	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
SR (RCTs)	> 65 ans > 1 pathologie chronique	Interventions touchant à la prescription visant une polymédication plus appropriée vs soins habituels	N=10	Effets indésirables	Diminution
				Hospitalisations	Non-univoques
				Score MAI	Différence moyenne de -3.88 points (IC95% -5.40 à -2.35) selon MAI, en faveur de l'intervention
				Médicaments inappropriés selon Beers	NS

Arrêt de la médication

Utile ?

Arrêt

Ostini 2011

Design	Population	Intervention	N/n	Critère d'évaluation
SR		Arrêt benzodiazépines, diurétiques et autres antihypertenseurs, antipsychotiques chez personnes démentes. Interventions diverses	15/10454	Interventions efficaces <ul style="list-style-type: none">- Patient activement impliqué- Rappels écrits aux prescripteurs- Matériel d'information pour les patients- Contact direct patient/prescripteur pendant consultation

Lyer 2008

Design	Population	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
SR (RCTs et obs)	> 65 ans > 1 pathologie chronique	Arrêt de médicaments psychoactifs	16/1184	Cognition Incidents de chute	SS ↗ SS ↘
		Arrêt d'antihypertenseurs	9/7188	Normotension préservée Mortalité (5 ans)	20% - 85% NS
		Arrêt de diurétiques	4/448	Sevrage réussi	La plupart des patients sans IC

Arrêt de la médication

Utile ?

Arrêt

Garfinkel 2010

Design	Population	Intervention	n	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>Personnes âgées vivant à domicile</i>	Good Palliative – Geriatric Practice algorithme	70	Nombre de médicaments	-4,4 médicaments en moyenne / personne âgée
				Reprise du médicament en raison d'une réapparition des plaintes/indication	2% des médicaments
				Amélioration globale de la santé (autorapport)	88% mentionne une amélioration
				Décès ou EI	NS

Arrêt de certains médicaments



Attention au sevrage ou à l'aggravation soudaine d'une maladie lors de l'arrêt des médicaments suivants

Cardiovasculaire	Anti-angoreux (β -bloquants en particulier)
	Antihypertenseurs (clonidine et méthyldopa en particulier)
	IEC et diurétiques si insuffisance cardiaque
Hormonal	Glucocorticoïdes à forte dose et après usage chronique
Urogénital	Anticholinergiques
Nerveux	Antiépileptiques (gabapentine en particulier)
	Antidépresseurs
	Antiparkinsoniens
	Antipsychotiques
	Benzodiazépines
	Inhibiteurs des cholinestérases

Aspirine

Non recommandée en prévention primaire

En prévention secondaire : 75 à 100 mg/j suffisent

- **Prévention primaire**
balance bénéfice/risque pas claire
- **Prévention secondaire**
doses plus faibles aussi efficaces que doses plus élevées

Recommandée en

- prévention secondaire
- FA chronique : alternative possible si contre-indication anticoagulant

PREVENTION
PRIMAIRE

PREVENTION
PRIMAIRE DIABETE

FA

Aspirine 160mg

Stop

Indication ?	Non : Pas d'antécédent cardio-vasculaire
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• Balance bénéfique/risque en prévention primaire : pas claire
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• STOPP : aspirine à une dose > 150mg/jour ATCD ulcère
Adaptation ?	-

Non recommandée en prévention primaire

ASPIRINE

AAS – Efficacité – Prévention primaire



Chevalier 2012

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA of RCTs	<i>Mean age 57 Without previous coronary ischemia or stroke</i>	AAS	9/102621	Mean 6 y	Coronary events (prim)	NS
					Serious bleeding (prim)	OR=1.31 (95%CI 1.14-1.50) NNH=73/6y
					Non-fatal MI (sec)	OR=0.80 (95%CI 0.67-0.96) NNT= 162/6y NS in studies after 2000*
					Global mortality (sec)	OR=0.94 (95%IC 0,88-1,00) NS
					Fatal MI (sec)	NS
					Stroke (sec)	NS
					CV events (sec)	NS
					All bleedings (sec)	OR=1.7 (95%CI 1.17-2.46)

*Meilleure prise en charge des FR CV (hypolipidémiants, antihypertenseurs, arrêt du tabagisme en plus des mesures hygiéno-diététiques), OR=0,98 (IC à 95% de 0,84 à 1,14).

AAS – Efficacité – Diabète



Trialists collaboration 2002

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA of RCTs	<i>High risk, including diabetes</i>	AAS	4961		Vascular events	NS

De Berardis 2009

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA of RCTs	<i>Diabetes</i>	AAS	9584		Major cv events	RR=0.90(95%CI0.81-1.00) NS
					Cardiovascular mortality	RR=0.94(95%CI0.72-1.23) NS
					All cause mortality	RR= 0.93 (95%CI 0.82-1.05) NS

FA - Qui traiter par anticoagulant oral ?

CHADS₂

Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes	1
Stroke (AVC/AIT)	2
Score maximum	6

CHA₂DS₂-VASc

Congestive heart failure or left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke (AVC/AIT/Thromboembolie)	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Sex category - Female	1
Score maximum	9

Indication AAS comme traitement antithrombotique

Réunion de Consensus 2012	Si les anticoagulants oraux ne peuvent être utilisés → AAS (75-325 mg/jour ou 125 mg/2 jours) A envisager si CHADS ₂ = 0 ou CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0, en fonction du profil du patient
SIGN 2013	Antiagrégants à envisager uniquement si le patient refuse un anticoagulant
NHG 2013	Conseiller AAS si CI à anticoagulant
ESC 2012	AAS uniquement si le patient refuse un anticoagulant et ne supporte pas l'association AAS + clopidogrel

Antihypertenseurs

Utiles – Cibler < 15/9

- **≥ 60-65 ans**
 - ∽ morbi-mortalité CV, ∽ mortalité totale
- **≥ 80-85 ans**
 - ∽ morbi-mortalité CV
 - Epidémiologie inverse : TAS < 16-14 ↔ ↗ mortalité
 - Valeurs élevées ou moyennes de TA (>147/72) ↔ moins de limitation physique pour les AVQ
∽ plus lente des fonctions cognitives
- **Effets indésirables** : hypotension, hypoperfusion,

Recommandations

- R/ ≥ 16/10
- > 65 ans : cible 14/9
- > 80 ans : cible 15/9 (si bonne condition : viser TAS entre 15 et 14)
- Personnes âgées fragiles : évaluation au cas par cas
- Choix médicamenteux : recommandations variables

ESC 2013

Chlortalidone 25mg



Poursuivre

Indication ?	Oui : HTA, IC <ul style="list-style-type: none">• Formulaire MRS : HTA : diurétique thiazidique = 1^{er} choix• Formulaire MRS : IC : traitement symptomatique : diurétique ; chez les personnes âgées, prudence avec les diurétiques de l'anse, un thiazidique peut être choisi en première intention
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• HTA : diurétiques = les plus efficaces pour \searrow risque d'IC• IC : diurétiques : \searrow symptômes de l'IC Oui, TA Paula 15/8, pas de signes d'IC
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension – hypoperfusion• \searrow magnésium plasmatique
Adaptation ?	Non, la TA et les symptômes de l'IC sont bien contrôlés

ANTI
HYPERTENSEURS

R/ antihypertenseur utile \geq 65 ans : \searrow morbi-mortalité CV

Cibler TA < 15/9

Antihypertenseurs

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In elderly hypertensives with SBP \geq 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A
In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values \geq 140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated.	IIb	C
In individuals older than 80 years with an initial SBP \geq 160 mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions.	I	B

In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment.	I	C
Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian.	IIa	C
All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension.	I	A

A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.

I

A

Statines

Efficacité démontrée en prévention secondaire chez 65-80 ans

- **≥ 65 ans jusqu'à +/-80 ans**

- Prévention primaire : mortalité : pas d'effet démontré

morbidité : données non-convergentes

NS ou \searrow SS infarctus et AVC (NNT élevés)

Evaluer au cas par cas (niveau de risque, comorbidités, espérance de vie, préférences du patient,...)

- Prévention secondaire : \searrow morbi-mortalité (majorité des données)

Time until benefit : 1 à 2 ans

- **≥ 80 ans**

- Très peu de données, résultats non-significatifs

- Epidémiologie inverse : \searrow cholestérol \leftrightarrow \nearrow mortalité

- **Jusqu'à quel âge poursuivre ?** : pas de réponse dans la littérature consultée

- **Effets indésirables** musculaires, tendineux, articulaires, diabète, cataracte



SUIVI
ENZYMATIQUE

INTERACTIONS

EFFETS
INDESIRABLES

SECURITE
ETUDES

Atorvastatine 80mg



A discuter : stop ou ↘ dose

Mesures hygiéno-diététiques

Indication ?	? <ul style="list-style-type: none">• prévention primaire, CT 186 mg/dl, HDLc 68 mg/dl, LDLc 116 mg/dl, pas de maladie grave compromettant son espérance de vie à court terme, autonome, bonne tolérance de sa statine• Les notions de prévention primaire et secondaire sont de plus en plus remplacées par des niveaux de risque
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• > 80 ans : très peu de données, résultats non-significatifs, épidémiologie inverse
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• polymédication• 2 voies métaboliques majeures : 3A4/A5 et PgP dont PgP inhibée par fluoxétine (puissant) <p style="text-align: right;">INTERACTION</p> <p style="text-align: right;">Alternatives : prava-, rosuvastatine</p>
Adaptation ?	<ul style="list-style-type: none">• ↘ dose atorvastatine

STATINES

En prévention primaire : évaluer au cas par cas (niveau de risque, comorbidités, espérance de vie, préférences du patient,...)

Statines – Effets indésirables



Troubles digestifs (fréquent)

Céphalées, vision trouble, sensations vertigineuses, insomnie, dysgeusie

↗ CPK, crampes, atteintes musculaires, rhabdomyolyse

Tendinites

FACTEURS de RISQUE MUSCULAIRE

↗ transaminases, hépatite (rare)

Diabète

Pancréatite, polyneuropathie périphérique, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire (rares)

Réaction d'hypersensibilité

Statines – Sécurité – Etudes



Hémorragie intracérébrale ou AVC hémorragique

- Vs placebo : données divergentes

Diabète de novo

- Vs placebo : ↗ risque
Dose dépendant
- Entre statine : incidence accrue sous ator-/simva-/rosu- vs pravastatine
- Dose élevée vs faible : relation dose/effet

Problèmes musculaires

- Vs placebo : association avec myopathie
- Dose élevée vs faible : pas d'association pour rhabdomyolyse

DETAILS

*Hackam 2011, Taylor 2013, Manktelow 2009
Sattar 2010, Taylor 2013, Naci 2013, Wang 2012, Danaei 2013, Zaharan 2012
Zaharan 2012
Carter 2013
Preiss 2011, Ko 2013, Carter 2013
Taylor 2013, Taylor 2013
Naci 2013
Mills 2011*

Statines – Sécurité – Etudes



Hémorragie intracérébrale ou AVC hémorragique

- Vs placebo : données divergentes

MA 23 RCT NS – MA 2 RCT NS – MA 2 RCT SS

Diabète de novo

- Vs placebo : ↗ risque

MA 13 RCT SS – MA 2 RCT SS – MA réseau SS pour rosu uniquement – 3 obs SS

Dose dépendant

1 obs SS

- Entre statine : incidence accrue sous ator-/simva-/rosu- vs pravastatine

1 obs SS

- Dose élevée vs faible : relation dose/effet

MA 5 RCT SS – 1 obs NS – 1 obs SS

Problèmes musculaires

- Vs placebo : association avec myopathie

MA 9 RCT myalgie NS - MA 6 RCT rhabdo NS

MA myalgie NS myopathie NS rhabdo NS

- Dose élevée vs faible : pas d'association pour rhabdomyolyse

MA 6 RCT NS

*Hackam 2011, Taylor 2013, Manktelow 2009
Sattar 2010, Taylor 2013, Naci 2013, Wang 2012, Danaei 2013, Zaharan 2012
Zaharan 2012
Carter 2013
Preiss 2011, Ko 2013, Carter 2013
Taylor 2013, Taylor 2013
Naci 2013
Mills 2011*

Statines – Sécurité – Etudes



Fonctions cognitives

- Vs placebo : résultats non univoques

Cataracte

- Vs placebo/pas de statine :
données contradictoires (en faveur et en défaveur des statines)

Cancer

- Vs placebo/pas de statine : tout cancer : pas d'association
certains cancers spécifiques : effet protecteur ?

DETAILS

Richardson 2013

Richardson 2013

Kostis 2013

Hippisley-Cox 2010, Leuschen 2013, Klein 2006, Tan 2007

Taylor 2013, Savarese 2013, CTT 2012, Naci 2013, Jacobs 2011, Marelli 2011

Zhang 2013, Undela 2012, Liu 2013, Singh 2013, Singh 2013, Deng 2013, Cui 2012, Bansal 2012, Li 2013, Jacobs 2011

Statines – Sécurité – Etudes



Fonctions cognitives

- Vs placebo : résultats non univoques

SR (RCT + obs) Démence RCT NS, Obs SS fav stat, Alzheimer Obs SS fav stat,
MCI RCT NS Obs SS fav stat, Cognitive performance NS

Cataracte

- Vs placebo/pas de statine :

données contradictoires (en faveur et en défaveur des statines)

MA RCT+Obs SS fav stat
1 obs SS déf sfat – 1 obs SS déf stat – 1 obs SS fav stat – 1 obs SS fav stat

Cancer

- Vs placebo/pas de statine : tout cancer : pas d'association

certains cancers spécifiques : effet protecteur ?

4 MA RCT NS – 2 obs NS

Richardson 2013

Richardson 2013

Kostis 2013

Hippisley-Cox 2012, Leuschen 2013, Klein 2006, Tan 2007

Taylor 2013, Savarese 2013, CTT 2012, Naci 2013, Jacobs 2011, Marelli 2011

Zhang 2013, Undela 2012, Liu 2013, Singh 2013, Singh 2013, Deng 2013, , Cui 2012, Bansal 2012, Li 2013, Jacobson 2011

Statines – Facteurs de risque musculaire



- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Femme • Petite taille et faible poids • Âge avancé • Alcoolisme • Dose élevée de statine | <ul style="list-style-type: none"> • Dysfonction rénale • Dysfonction hépatique • Période péri-opératoire • Hypothyroïdie • Pathologie musculaire préexistante |
|--|---|

Interactions médicamenteuse pharmacodynamiques		INTERACTIONS	Pharmacocinétiques
Crampes : surtout via troubles hydroélectrolytiques	Rhabdomyolyse		
<ul style="list-style-type: none"> • des médicaments CV : diurétiques, IEC, sartans, bêtabloquants, ivabradine, nifédipine, fibrates • les bêta-2 mimétiques • des laxatifs • des antiparkinsoniens (bromocryptine, tolcapone) • les corticoïdes • les hormones thyroïdiennes • les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes • des antiestrogènes (tamoxifène, ...) • des cytotoxiques • le ranélate de strontium • des immunosuppresseurs • des hypoglycémiants (glitazones, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> • des hypolipémiants : fibrates, ézétimibe • des neuroléptiques • des amphétaminiques (bupropion, ...) • la colchicine • des antipaludiques (hydroxychloroquine, chloroquine) • le ranélate de strontium • les corticoïdes • des médicaments entraînant des troubles hydroélectrolytiques (diurétiques, laxatifs, ...) • naltrexone • des antirétroviraux, immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), un anticancéreux (temsirolimus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs du P450 	

Statines – Suivi enzymatique



Recommandations variables

- Certaines ne se prononcent pas
- **Recommandations CPK**
 - Avant d'initier le traitement
 - Toujours, ou
 - Uniquement en cas de facteur de risque musculaire
 - Suivi
 - Si plaintes musculaires
- **Recommandations GPT**
 - Avant d'initier le traitement
 - Toujours, ou
 - Uniquement en cas de facteur de risque hépatique
 - Suivi
 - Périodiquement (ex : après 2-3 mois, 12 mois, et éventuellement annuellement), ou
 - Uniquement en cas de suspicion d'insuffisance hépatique

Statines - Interactions



Médicaments entraînant des crampes musculaires

FACTEURS de RISQUE MUSCULAIRE

Médicaments exposant aux atteintes musculaires

Inhibiteurs 3A4 : ↗ effet simvastatine et atorvastatine

- macrolides (**clarithromycine, érythromycine, télithromycine**)
- antifongiques azolés (fluconazole, **itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**)
- **pamplemousse/pomélo**
- médicaments CV (amiodarone, **diltiazem**, nicardipine, **vérapamil**)
- SSRI (fluoxétine, fluvoxamine)
- linagliptine
- des antiviraux (**boceprevir, telaprevir**)
- des antirétroviraux (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, **indinavir**, lopinavir, **ritonavir**, saquinavir, tipranavir)

Inhibiteurs 2C9 : ↗ effet fluvastatine (rosuvastatine partiellement métabolisée par 2C9)

- **voriconazole**
- SSRI (fluoxétine, **fluvoxamine**)
- cimétidine
- IPP (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole)
- ticlopidine
- topiramate

Les inhibiteurs puissants sont mentionnés en caractère gras

AVK : ↗ INR et risque de saignements, avec toutes les statines

IEC

START

Indication ?	Oui : insuffisance cardiaque <ul style="list-style-type: none">• START : IEC en présence d'une insuffisance cardiaque• Formulaire MRS : IC : pilier du traitement de l'IC
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• ↘ morbi-mortalité• Aucune preuve ne différencie les IEC quant à leur efficacité• Instaurer le traitement par dose faible, augmenter lentement
Sécurité ?	
Adaptation ?	

Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque

Antidépresseurs

Dépression – Uniquement si majeure sévère

- Efficacité antidépresseur cliniquement pertinent ssi dépression majeure sévère
- Effets indésirables et risques interactions
 - Neurologiques centraux
 - Sérotoninergiques, anticholinergiques

Recommandations

- Toujours proposer une psychothérapie
- Prévention des rechutes chez sujet âgé : traitement 9-12 mois après rémission
- Sevrage progressif (min 4 semaines)
- Si R/ ISRS, 1^{er} choix : sertraline
- Si R/ tricyclique, 1^{er} choix : nortriptyline

SECURITE

Fluoxétine 20mg

Stop – Réduction progressive

TCC

Indication ?	2012 : oui : dépression majeure sévère <ul style="list-style-type: none">START : antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV) modéré à sévère évoluant depuis au moins 3 mois 2014 : non : en rémission depuis +/- 1 an
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">antidépresseurs efficaces en dépression majeure sévère
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">Beers : History of falls or fractures : ... antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs : avoid unless safer alternatives are not available (ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)Beers : SSRIs : use with caution (may exacerbate or cause SIADH or hyponatremia)ATCD ulcère (SSRI et hémorragie digestive)polymédication<ul style="list-style-type: none">Autre anticholinergique : olanzapineInhibiteur puissant du métabolisme de atorvastatine et olanzapine (PgP), modéré de l'ibuprofène (2C9, 2C19) <p>Sécheresse de bouche - Constipation</p> <p>Alternative : sertraline</p> <p>INTERACTION</p>

Prévention des rechutes chez sujet âgé : R/ 9-12 mois après rémission

ANTIDEPRESSEUR

Antidépresseurs – Sécurité



	Tricycliques	ISRS
Effets indésirables	Risque suicidaire Effets neuropsychiques non-désirés, dont sédation Abaissement du seuil convulsif Sevrage	
	Anticholinergiques (et sérotoninergiques) Arythmie, allongement QT Hypotension orthostatique (Troubles sexuels) (Hyponatrémie)	Sérotoninergiques (et anticholinergiques) Troubles sexuels Digestifs dont saignements gastro-intestinaux Neurologiques centraux dont extrapyramidaux Hyponatrémie Allongement QT (es)citalopram – (autres ISRS ?)
Contre-indications	Glaucome à angle fermé Troubles du rythme, infarctus	
Interactions	Médicaments à effet anticholinergique Certains tricycliques sont substrats du P450 <div style="text-align: center; background-color: #d3d3d3; padding: 2px;">ANTI-CHOLINERGIQUES</div>	Médicaments à effet sérotoninergique (dextrométorphane, tramadol, triptans, IMAO,...) AINS, AAS, antithrombotiques Diurétiques, antipsychotiques Certains ISRS inhibent le P450 • fluoxétine, fluvoxamine: ↗ certaine de l'effet des AVK • autres ISRS: ↗ possible de l'effet des AVK

Benzodiazépines

A éviter chez la personne âgée – Pas d'usage chronique

Troubles du sommeil

- **Balance bénéfiques/risques défavorable**
 - Efficacité non-démontrée en usage chronique
 - Tolérance, dépendance
 - ↗ risque de chute, ↗ sédation avec autres sédatifs, ...
- **Arrêt progressif**
 - **Possible** en cas d'usage chronique chez une personne âgée
 - ↗ fonctions cognitives et psychomotrices, ↘ chutes
- **Aides non-médicamenteuses efficaces (TCC)**

BENEFICE/RISQUE

CYCLE DU SOMMEIL

ETUDE SEVRAGE MRS
BELGIQUE

AIDES NON
MEDICAMENTEUSES

TCC

AIDES NON MED.
ETUDES

Neuro

Eval

Lorazépam 2,5mg

Stop

Mesures hygiéno-diététiques - TCC

Indication ?	Non : Paula dort actuellement 'normalement'
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• non-démontrée en usage chronique
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• Beers : History of falls or fractures : ... antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs : avoid unless safer alternatives are not available (ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)• STOPP : médicaments associés à un risque accru de chute : benzodiazépines (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et favoriser les troubles de l'équilibre)
Adaptation ?	<ul style="list-style-type: none">• Si arrêt impossible : ↘ dose

A éviter chez la personne âgée – Pas d'usage chronique

BENZODIAZEPINES

Benzodiazépines



Bénéfices...

Effet rapide

↗ durée totale sommeil ½h à 1h par nuit

... limités

- ↘ tps endormissement de 5 min (PSG) à 15 min (AR)
- Pas efficace au-delà d'1 à 2 semaines
- Pas de données sur fonctionnement diurne

Risques

- EI à court terme: effet résiduel, céphalées, vertiges, chutes, réactions paradoxales chez sujet âgé, ...
- EI à long terme: cognition
- Interactions : alcool, toute autre substance inhibant le système nerveux central
- Tolérance – Dépendance – Sevrage

Changement structure sommeil

- ↗ sommeil léger, ↘ sommeils profond et paradoxal

Sevrage benzodiazépines sujet âgé



Habraken 1997

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>Age moyen</i> <i>84 ans</i> <i>MRS</i> <i>Belgique</i>	Remplacement progressif benzo par placebo vs Poursuite benzo	55	Intervention 5 sem Suivi 1 an	Qualité sommeil (AR)	Par rapport au départ, moins bonne qualité dans groupe sevrage pendant la période d'arrêt Rétablissement après la période de sevrage
					Symptômes de sevrage (AR)	Non-significatif
					Fonctionnement quotidien à 6 mois (infirmier)	Sevrage: 1 personne sur 3 s'améliore Contrôle: 1 personne sur 3 se détériore 2x plus de détériorations dans groupe contrôle
					Fonctionnement mental et activités quotidiennes à 1 an (infirmier)	Meilleur dans groupe sevrage*
					Fonctionnement émotionnel et social	Non-significatif

AR = auto-rapport; Infirmier = observation par infirmiers

* Dans groupe sevrage, après 1 an, deux tiers sont toujours sous placebo, le tiers restant est en majorité à nouveau sous hypnotique

Insomnie sujet âgé – Aides non-médicamenteuses



Information du patient

4 premières heures

Personnes âgées

- moins d'heures
- moins profondément
- réveils plus fréquents
- réveil plus tôt

Sommeil = état suivant naturellement la détente

Hypnotiques, notamment

- effets indésirables
- ↘ sommeil profond & paradoxal

Hygiène du sommeil

Se lever à la même heure

Eviter de rester éveillé au lit pendant de longues périodes

N'utiliser le lit que pour dormir ou faire l'amour

Eviter sieste en journée ou limiter durée

↘ alcool, caféine, hypnotiques

Eviter repas lourd avant coucher

Chambre: température, ventilation, obscurcissement

Eviter activités stressantes les heures avant le coucher

Légère activité en soirée permise

Activité physique diurne recommandée

Contrôle du stimulus

Se coucher dès somnolence

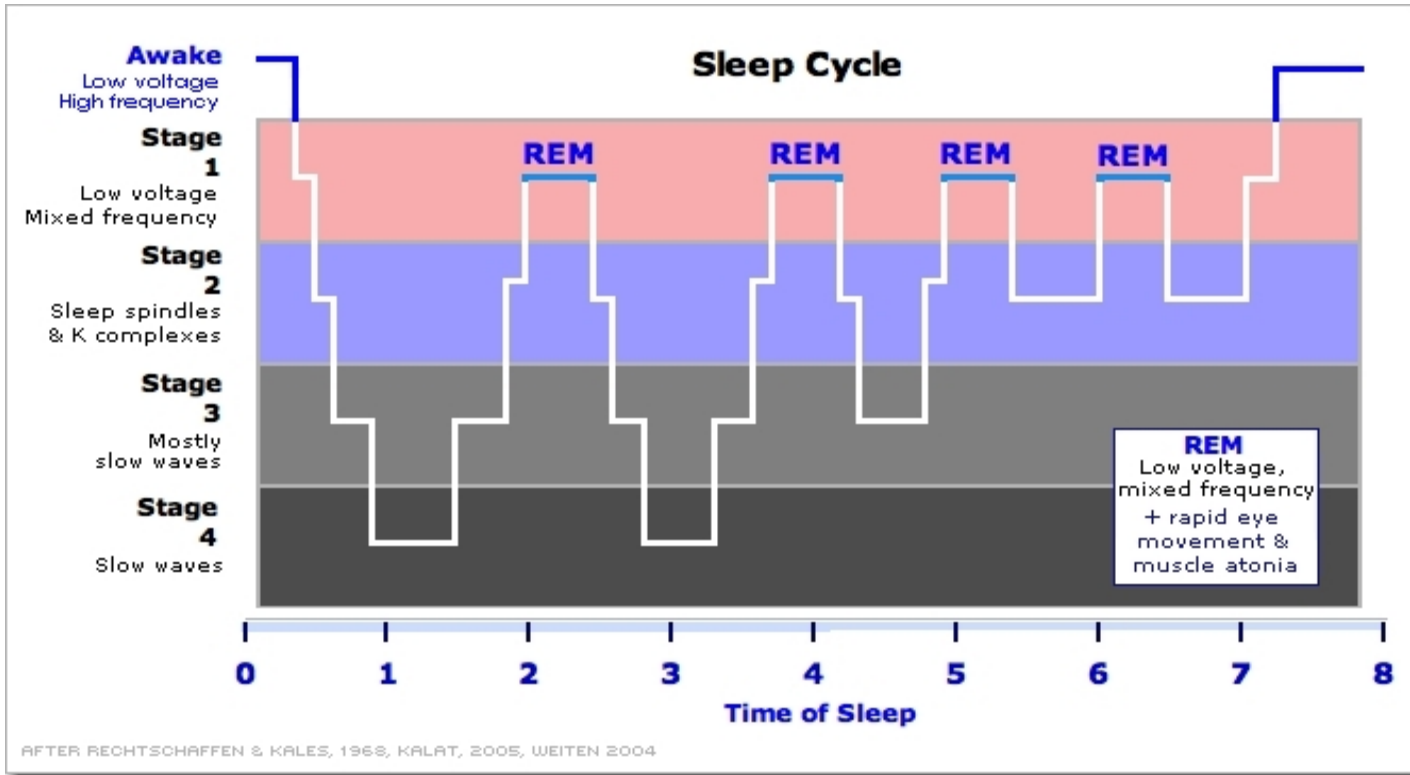
Si éveillé après 10-20 minutes

→ autre pièce : activité utile, délassante ou ennuyeuse (y réfléchir à l'avance) qui ne requiert que peu de concentration
Ne retourner au lit que si somnolence

Répéter si besoin

Persévérer pendant 3 semaines

Cycle du sommeil



Insomnie – TCC



Efficacité démontrée

- Adultes et personnes âgées
- Toujours combinaison d'interventions éducatives et motivationnelles
- Effet modéré à important versus témoins
- Pas d'argument en faveur de la supériorité d'une technique particulière
- Versus hypnotique: au moins aussi efficace, et efficacité se maintient mieux à long terme

En association temporaire avec hypnotique ?

- A court terme, peut être plus efficace qu'une monothérapie
- A long terme, hypnotique peut réduire l'efficacité de TCC

Insomnie sujet âgé – Aides non-médicamenteuses



Montgomery 2003

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA	<i>Moyenne 66 ans</i>	TCC	6/282	Etudes max 1 an	Temps endormissement	NS
					WASO (AR et PSG)	SS jusqu'à 3 mois (⋮ 20-30 min)
					Durée totale sommeil	Résultats contradictoires
					Efficacité sommeil	
					Fonctionnement émotionnel et social	NS
Pittsburgh Sleep Quality Index (0 -21)	Différence moyenne = 2,8 points en faveur intervention					

WASO = wake after sleep onset (durée des réveils après endormissement); AR = auto-rapport; PSG = polysomnographie

Insomnie sujet âgé – Aides non-médicamenteuses



Partonen 2003

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA	<i>Moyenne</i> <i>≥ 60 ans</i>	Restriction Vs témoin ou placebo non- med	3/254		Nombreux critères dont temps endormissement, durée totale, efficacité, WASO, ...	Effet modéré à important

McCurry 2007

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA	<i>Moyenne</i> <i>≥ 60 ans</i>	TCC (courte ou longue, ind ou groupe) Vs liste attente ou placebo non- med ou placebo med	7/316		Nombreux critères dont temps endormissement, durée totale, efficacité, WASO, ...	Effet important

WASO = wake after sleep onset (durée des réveils après endormissement); Efficacité du sommeil mesurée par index d'efficacité du sommeil (IES) = nombre d'heures de sommeil efficace divisé par nombre d'heures passées au lit, multiplié par 100. Efficacité généralement considérée comme suffisante pour IES = 80-90

Insomnie sujet âgé – Aides non-médicamenteuses



Germain 2006

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>Moyenne 70 ans</i>	TCC courte (2 sessions 45 min) vs transmission d'informations	35	Traitement 4 sem	Rémission	53% vs 17% SS

Soeffing 2008

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>50-85 ans insomniaques malgré usage chronique d'hypnotique</i>	TCC (interdiction de changer de somnifère pendant intervention) vs biofeedback placebo	47		Temps endormissement	19 vs 31 min Effet modéré
					WASO	26 vs 38 min Effet modéré
					Efficacité sommeil	87% vs 79% Effet important
					Fonctionnement en journée	NS

WASO = wake after sleep onset (durée des réveils après endormissement); Efficacité du sommeil mesurée par index d'efficacité du sommeil (IES) = nombre d'heures de sommeil efficace divisé par nombre d'heures passées au lit, multiplié par 100. Efficacité généralement considérée comme suffisante pour IES = 80-90

Insomnie sujet âgé – Aides non-médicamenteuses



Buyse 2011

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>Moyenne 72 ans</i>	TComp courte (↘ tps au lit, lever quot à même heure, au lit ssi somnolence, rester au lit ssi y dormir) vs informations sommeil	82	Traitement 3 sem Evaluation à 4 sem	Subjectifs : qualité sommeil, durée endormissement, WASO, efficacité sommeil	SS mieux sous TC
					Pittsburgh Sleep Quality Index	SS mieux sous TC
					Paramètres selon PSG	NS

Morgan 2012

Design	Population	Intervention	n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
RCT	<i>55-87 ans</i>	TCC self-help vs hygiène du sommeil	193		Pittsburgh Sleep Quality Index	SS mieux sous TC Effet modéré

WASO = wake after sleep onset (durée des réveils après endormissement); Efficacité du sommeil mesurée par index d'efficacité du sommeil (IES) = nombre d'heures de sommeil efficace divisé par nombre d'heures passées au lit, multiplié par 100. Efficacité généralement considérée comme suffisante pour IES = 80-90

Neuroleptiques – SCPD

R/ uniquement si danger – Dose la plus faible – Eviter usage > 3 mois

- **Efficacité** limitée, à court terme (<12 sem)
- **Sécurité**
 - ↗ mortalité, ↗ AVC
 - Régression cognitive, tr extrapyramidaux, chute et fracture, thrombose veineuse, pneumonie, anticholinergiques, épilepsie, ↗ QT, diabète de type 2, métaboliques,...
- **Arrêt possible**
- **Alternatives non-médicamenteuses**

Pour éviter un décès :
Number needed to stop = 4/1an

R/ si inefficacité des mesures non-médicamenteuses

R/ si danger pour le patient et pour son entourage

Arrêt prioritaire si personne âgée et démence vasculaire ou atteinte CV

ANTI
CHOLINERGIQUES

SR SEVRAGE

MODALITES de
SEVRAGE

Olanzapine 10mg

Stop

Approche non-médicamenteuse

Indication ?	Non, les troubles du comportement ont disparu, des tentatives d'approche non-médicamenteuse n'ont pas été tentées. Paula ne représente aucun danger
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité limitée des neuroleptiques
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• Beers : antipsychotics/dementia & cognitive impairment : avoid use for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is threat to self or others (increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia)• Beers : History of falls or fractures : antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs : avoid unless safer alternatives are not available (ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)• Beers : antipsychotics : use with caution (may exacerbate or cause SIADH or hyponatremia)• STOPP : médicaments associés à un risque accru de chute : neuroleptiques (apraxie à la marche et syndrome parkinsonien)• Polymédication<ul style="list-style-type: none">• autre anticholinergique : fluoxétine• trois voies métaboliques, trois inhibées par fluoxétine (PgP, 1A2, 2D6), une induite par oméprazole <p>Paula est à risque CV plus élevé (IC) Sécheresse de bouche - Constipation</p>

INTERACTION

NEUROLEPTIQUES

Neuroleptiques - Sevrage

Possible

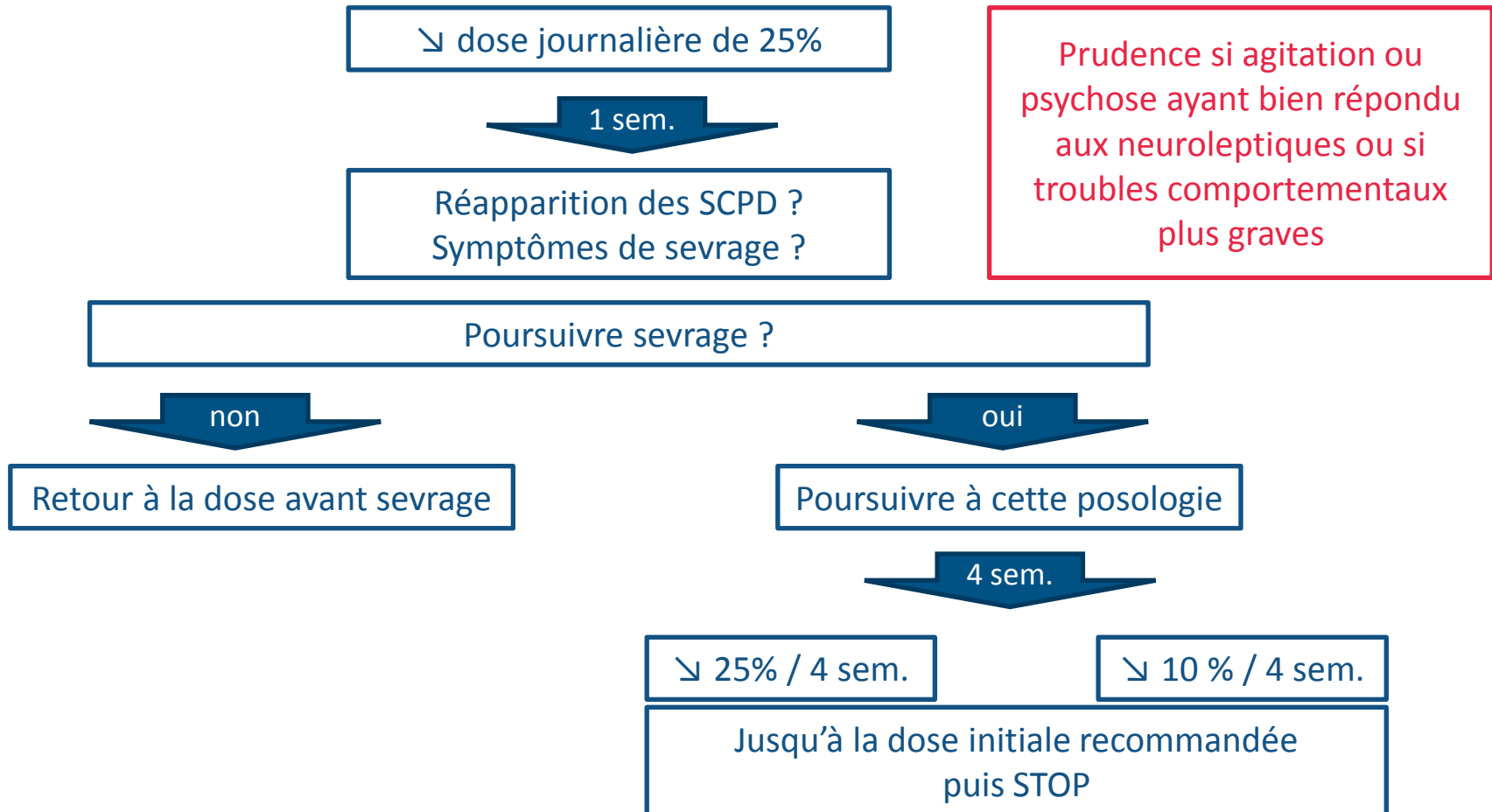
Declercq 2013

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcome	Results
SR of RCT's	65+ <i>Dementia + behavioral symptoms</i> <i>Chronic use of antipsychotic (>3 months) at fixed dosage</i> <i>Community or nursing homes</i>	Antipsychotic withdrawal Vs continuation of antipsychotics	9/606		Succes* of withdrawal (prim) No dropout of the trial due to worsening of neuropsychiatric symptoms Or No relapse to antipsychotic drug during the trial	8 trials : NS between groups 1 trial : shorter time to relapse (p=0.04) in favour of continuation group, in people with psychosis and agitation that responded to haloperidol 1 trial : increased risk of relapse in people with psychosis or agitation that responded to risperidone therapy before (p=0,004)
					Full NPI-Score (prim)	2 trials** : NS at 3 months

*Success rate is defined as ability to complete the study (i.e. no withdrawal due to worsening of NPS, or no relapse to antipsychotic drug use during the trial).

**Only two studies (Ballard The DART-AD Trial; Ballard 2004) used the same main outcome (i.e. the NPI (Neuropsychiatric Inventory)-score), and provided sufficient information to allow pooling of data.

Neuroleptiques - Sevrage



Anticholinergiques

A éviter autant que possible

- Effets indésirables centraux et périphériques

Personnes âgées

- plus sensibles aux effets indésirables centraux
- aggravation du déclin cognitif
- plus de risque d'interactions, notamment entre médicaments à action anticholinergique

Si nécessaire

- dose la plus faible possible (débuter $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ de la dose normale)
- augmenter lentement en guettant les effets indésirables éventuels

Contre-indiqués chez la personne âgée fragile



Neuro

ANTI-
CHOLINERGIQUES

SECURITE

Anticholinergiques



Digestif	Bromure de butylhyoscine, ranitidine, cimétidine, lopéramide
Urinaire	Traitement de l'incontinence urinaire d'urgence
Respiratoire	Ipratropium, tiotropium
Neuro	Traitement de la maladie de Parkinson Antidépresseurs : surtout tricycliques, aussi certains ISRS (paroxétine) et IMAO, mirtazapine, trazodone Antipsychotiques : surtout phénothiazines (prothipendyl, lévomépromazine), clozapine, halopéridol, olanzapine, pimozide, rispéridone, quétiapine Antépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine
Musculaire	Baclofène, tizanidine
CV	Disopyramide
Douleur	Néfopam
Allergie	Antihistaminiques : surtout prométhazine, diphenhydramine, hydroxyzine, chlorphénamine, cétirizine, loratadine, méclozine, chlorphéniramine, chlorpromazine

Anticholinergiques - Sécurité



Effets indésirables centraux	Vertiges Maux de tête Insomnie Confusion, désorientation, hallucinations visuelles, délire Troubles mnésiques; Agitation, irritabilité, agressivité
Effets indésirables périphériques	Œil sec, mydriase, vision trouble (accommodation), glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen Bouche sèche, dyspepsie, nausées, constipation Difficulté à uriner, rétention urinaire ↳ transpiration Bradycardies transitoires suivies de tachycardies, décompensation cardiaque
Patients à risque	Agés: plus sensibles aux effets centraux Prédisposés à rétention urinaire (hypertrophie prostate, ...) Troubles du transit intestinal Angle irido-cornéen étroit Troubles de conduction cardiaque
Contre-indications	Glaucome à angle fermé RGO, sténose du pylore, colite ulcéreuse grave, atonie intestinale
Interactions	Effets additifs anticholinergiques par association

ANTI-CHOLINERGIQUES

AINS

Si réponse insuffisante au paracétamol

- **Vs paracétamol : balance bénéfices/risques moins favorable**
 - Plus efficaces, mais plus value limitée, études à court terme

Risques gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, rénaux
Durée la plus courte possible – Dose la plus faible possible

- **AINS entre eux**
 - Efficacité : pas de différence entre AINS
 - **1^{er} choix basé sur profil de sécurité, recul de pharmacovigilance, prix**

Ibuprofène - Recommandation : max 1200mg/j

+ IPP si facteur de risque gastro-intestinal

Idéalement pas d'AINS si pathologie / facteur de risque cardio-vasculaire

Osteo

Eval

COX-2 'SELECTIFS'

Ibuprofène 600mg

Stop – Alternative : paracétamol

Approche non-médicamenteuse

Indication ?	Oui : arthrose douloureuse
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• ↘ douleur Paula est soulagée lors de la prise épisodique d'ibuprofène
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• STOPP : AINS en présence d'une maladie ulcéreuse ou d'un saignement gastro-intestinal, sans l'association d'un anti-H2, d'un IPP ou de misoprostol (risque de récurrence d'un ulcère).• STOPP : AINS avec une HTA modérée-sévère (modérée : 160/100 - 179/109; sévère: $\geq 180/110$mmHg) (risque d'exacerbation de l'hypertension).• STOPP : AINS en présence d'une IC (risque d'aggravation de l'IC)• STOPP : prescription prolongée (> 3 mois) d'un AINS en traitement antalgique de douleurs arthrosiques modérées (préférer un antalgique simple)• Beers : heart failure : NSAIDs and COX-2 inhibitors : avoid (potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure)• Beers : non-COX-selective NSAIDs, oral : avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)• Beers : history of gastric or duodenal ulcers : non-COX-2 selective NSAIDs : avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol) (may exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers).• polymédication : deux voies métaboliques, inhibées par fluoxétine HTA, IC, ATCD ulcère, IR
Adaptation ?	

AINS

INTERACTION

COX-2 'sélectifs'



Gastro-intestinal

- Versus AINS classiques
 - ∟ incidence des ulcères gastro-duodénaux avec COX-2 'sélectifs'
 - ∟ incidence des complications d'ulcères sous célécoxib, mais pas à long terme (12 mois)
 - complications d'ulcères sous étoricoxib : non statistiquement significatif (18 mois)
- Versus AINS classiques + IPP
 - Pas de différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente

Cardio-vasculaire

- Rofécoxib : ↗ évènements CV (y compris infarctus du myocarde) → retiré du marché
- Etoricoxib : ↗ évènements CV (RR=2,72 IC95% 1,18 à 6,27) vs naproxène
 - ↗ risque CV → FDA refus d'approbation
- Célécoxib : ↗ infarctus du myocarde (RR= 1,77 IC95% 1,00 à 3,11) vs AINS classiques
 - 6 études interrompues prématurément en raison du risque accru d'évènements CV

CI absolues

Pathologie vasculaire ischémique, cardiaque ou périphérique, dont ATCD AVC
Insuffisance cardiaque modérée
Etoricoxib : également HTA non-contrôlée

Paracétamol

START

Indication ?	Oui : arthrose douloureuse		
Efficacité ?	• ↘ douleur		
Sécurité ?	• Hépatotoxicité		
	Posologie maximale	En l'absence de facteur de risque	En présence de facteur de risque
	Aigu	4g/j	3g/j
	Chronique (>1mois)	2,5g/j	2g/j
Adaptation ?			

= 1^{er} choix médicamenteux en cas de douleur arthrosique

Diphosphonate + Ca/Vitamine D

= 1^{er} choix médicamenteux si haut risque de fracture

- Médicaments les plus/mieux étudiés – Longue expérience
- Efficaces chez les personnes à haut risque de fracture
Acide alendronique, risédronate, acide zolédronique:
efficacité démontrée sur les fractures non-vertébrales
- Bonne balance bénéfices/risques
- Etudes : toujours + Ca/Vit D

SECURITE

Diphosphonate + Ca/Vitamine D

A discuter

Mesures hygiéno-diététiques

Indication ?	Oui : ATCD fracture de fragilité Fracture du poignet (1994) Fracture vertébrale (2014)
Efficacité ?	<ul style="list-style-type: none">• Acide alendronique, risédronate, acide zolédronique: efficacité démontrée sur les fractures non-vertébrales
Sécurité ?	<ul style="list-style-type: none">• Tolérance• Polymédication<ul style="list-style-type: none">• ↗ possible des effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux si usage simultané d'AINS

DIPHOSPHONATES
+Ca/VIT D

Diphosphonates



Effets indésirables	Contre-indications/Précautions	Interactions
<p>Souvent (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none">• p.o. : dyspepsie, diarrhée, maux de ventre• i.v. : fièvre, douleurs, arthralgies <p>Rares mais graves</p> <ul style="list-style-type: none">• Ulcères œsophagiens (stt ac. alendronique)• Ostéonécrose de la mâchoire (causalité non-prouvée)• Fibrillation auriculaire (causalité non prouvée)• Douleurs osseuses et musculaires• Fractures fémorales atypiques• Ac. zolédronique i.v. : ↘ fonction rénale voire IR aiguë	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypocalcémie• Insuffisance rénale grave• Facteurs susceptibles de ralentir passage dans œsophage• Ac. zol. si filtration glomérulaire < 30 ml/min ou si carence sévère en vit D <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none">• Soins dentaires avant traitement si nécessaires, bonne hygiène bucco-dentaire pendant traitement, soins dentaires aussi conservateurs que possible• p.o. : min 100 ml d'eau (non gazeuse), attendre si possible 1 heure ou jusqu'à la prise de nourriture avant de se coucher• Ac. zol. i.v. : bonne hydratation, vérifier fonction rénale au préalable	<p>↘ possible de l'absorption par</p> <ul style="list-style-type: none">• prise simultanée d'aliments• médicaments contenant aluminium, calcium, fer ou magnésium (e.a. anti-acides, suppléments minéraux, certains laxatifs osmotiques) <p>↗ possible des effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux si usage simultané d'AINS et de certains diphosphonates</p> <p>↘ élimination ac. zolédronique par médicaments altérant la fonction rénale de manière importante (ex. certains aminoglycosides ou diurétiques)</p>

Arrêt IPP pour pathologie ulcéreuse > 8 semaines

- Effets indésirables
 - ↗ fracture ostéoporotique, stt si dose élevée et utilisation prolongée (>7 ans)
 - ↗ infection Clostridium difficile
 - ↗ pneumonie
 - ↘ magnésium plasmatique

Recommandations

- Utilisation intermittente : dyspepsie fonctionnelle, protection gastrique
- Utilisation temporaire : ulcère duodéal (4 sem), gastrique (4 à max 8 sem)
- Utilisation à long terme si RGO documenté

Oméprazole 20mg

Stop

Mesures hygiéno-diététiques

Indication ?

Non : ulcère estomac : 2013

- STOPP IPP en traitement d'une pathologie ulcéreuse à la dose maximale pour une durée > 8 semaines

Oui, si poursuite AINS

- Beers : NSAID's: avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol).

Efficacité ?

- IPP ulcère gastrique : guérison 70-90% après 4 sem, ↗ pourcentage si +2 sem

Oui, Paula n'a aucune plainte gastrique

Sécurité ?

- ↗ fracture ostéoporotique
- ↗ infection Clostridium difficile
- ↗ pneumonie
- ↘ magnésium plasmatique

INTERACTION

Polymédication : inhibiteur puissant d'une (mineure) des deux voies métaboliques de l'ibuprofène, inducteur modéré d'une (majeure) des trois voies métaboliques de l'olanzapine)

**Sécheresse de bouche, constipation, risque d'hypomagnésémie accru avec chlortalidone
ATCD Fracture**

Arrêt IPP pour pathologie ulcéreuse > 8 semaines

Arrêt de traitements chez Paula



Par ordre de priorité			
Progressivement		Brutalement	
Olanzapine 10 mg (SIGN 2012)	7,5 mg 4 sem		AINS - AAS
	↘ 1 mg/4 sem	↘ 2,5 mg/4 sem	
	Jusqu'à 5 mg		
	Stop		
Lorazépam 2,5 mg (pas de consensus sur un schéma particulier de sevrage)	2 mg		
	1,5 mg		
	1 mg		
	0,5 mg		
	stop		
Fluoxétine 20 mg (RCP : sevrage sur min 1 à 2 sem) (RBP : sevrage sur min 4 sem)	10		
	stop		
Oméprazole 20 mg (NHG : sevrage sur 3 sem)	10 mg		Atorvastatine
	10 mg 1 jour sur 2		
	stop		

Interactions pharmacocinétiques - Paula

Atorvastatine, ibuprofène et olanzapine en tant que métabolisés
 Fluoxétine et oméprazole en tant qu'inhibiteur/inducteur

Voies métaboliques majeures
 mineures



Inhibiteurs puissants
 modérés



Inducteurs puissants
 modérés



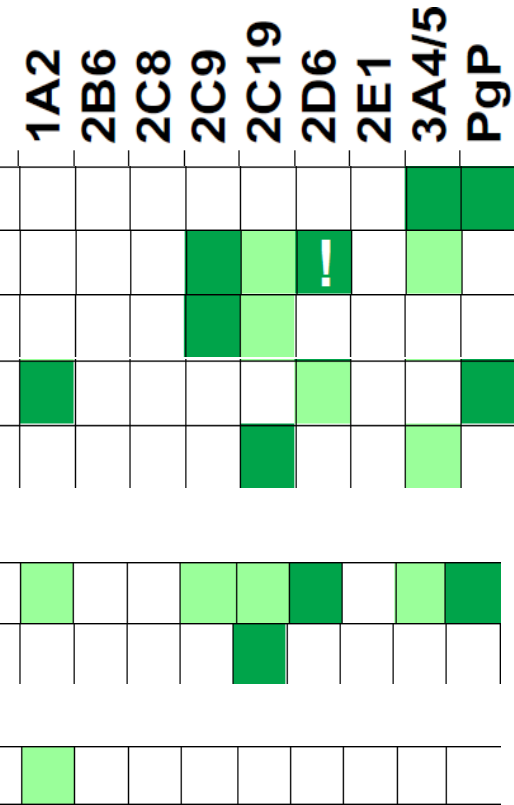
atorvastatine
 fluoxétine
 ibuprofène
 olanzapine
 oméprazole



fluoxétine
 oméprazole



oméprazole





Références

- (Afilalo 2008) Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
- (AGS 2012). American Geriatrics Society. American Geriatrics society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults 2012. *JAGS*, DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
- (Anthierens 2010) Anthierens S. *BMC Family Practice* 2010, 11:65
- (Avorn 2007) Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* , 357: 633-5.
- (Ballard 2009). Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8:151.
- (Ballard 2010). Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2010;10:35-43.
- (Bansal 2012) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS one*. 2012;7(10):e46691.
- (Barker 2004) Barker MJ. Et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* 2004;18:37-48
- (Barry 2007) Barry P.J. et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)-an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing* 2007;36:632-638.

- (Barry 2007) Barry PJ1, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age ageing* 2007 nov;36(6):632-8. *EPUB* 2007 sep 19.
- (Beckett 2008) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- (Black 2007) Black, D., Delmas, P. & Eastell, R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 356, pp.1809-22.
- (Boland 2007) Boland B. et al. Aanbeveling voor geode medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* september 2007; 36(7)
- (Brugts 2009) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376. Doi: 0.1136/bmj.b2376.
- (Buscemi 2005) Buscemi N. et al. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. *AHRQ Publication* No. 05-E021-2. June 2005
- (Buysse 2011) Buysse DJ. et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95
- (Campbell 2007) Campbell CL et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24
- (Carter 2013) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj*. 2013;346:f2610.

- (CBIP 2004) CBIP. Avertissement concernant les neuroleptiques atypiques chez les patients âgés déments. *Folia Pharmacotherapeutica*, 31, p.33
- (CBIP 2006) CBIP. Passer d'une spécialité à une autre: quelques commentaires. *Folia Pharmacotherapeutica*, 33, pp.15-16.
- (CBIP 2007) CBIP. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica*, 34, pp.55-9.
- (CBIP 2009) CBIP. Antipsychotiques: Données récentes concernant leur efficacité et leurs effets indésirables. *Folia Pharmacotherapeutica*, 36, p.46
- (CBIP 2010) CBIP. Fonction rénale et médicaments. *Folia Pharmacotherapeutica*, 37, p.64
- (CBIP 2011) CBIP. Pharmacovigilance: hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique chez des patients à risque. *Folia Pharmacotherapeutica*, 38, p.36
- (CBIP 2011) CBIP. Prise en charge de l'incontinence urinaire. *Fiche de transparence 2011*
- (CBIP 2011) CBIP. Prise en charge de l'incontinence urinaire. *Fiche de transparence 2011*
- (CBIP 2012) CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments www.cbip.be
- (CBIP 2013) CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments www.cbip.be
- (CBIP 2014) CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments www.cbip.be
- (CBO 2007). Richtlijn diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose.
- (CBO 2011) Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomangement. Herziening 2011.

- (Chen 2008) Chen Y-F, J. P. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. . *Health Technol Assess* , 12 (11).
- (Chevalier 2012) Chevalier P. Aucun intérêt de l'aspirine en prévention primaire ? *Minerva* 2012; 11(3): 28-29. <http://minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=2166>
- (Chevalier 2008) Chevalier P. Risque cardiovasculaire du célécoxib. *Minerva*, 7(9): 136-137
- (Chou 2011) Chou R, M. M. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. . *Agency for Healthcare Research and Quality*.
- (CKS 2008) Clinical Knowledge Summaries. Lipid modification – CVD prevention. Last revised December 2008. <http://cks.nice.org.uk/lipid-modification-cvd-prevention>
- (CKS 2009) Clinical Knowledge Summaries. Incontinence – urinary, in women. Update june 2009. www.cks.nhs.uk
- (Crandall 2012) Crandall, C., Newberry, S. & Gellad, W. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report.
- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
- (Cui 2012) Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(7):1099-111.

- (Dalleur 2011) Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Prescribing Omissions according to START and related hospital admission in geriatric patients. 4ème Symposium interdisciplinaire de recherche sur le vieillissement. Bruxelles 29/09/2011.
- (Dalleur 2012) Dalleur O. et al. Updated Beers Criteria: Greater applicability to Europe? *JAGS* 2012 0:1-2.
- (Danaei 2013) Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes care*. 2013;36(5):1236-40.
- (De Berardis 2009) De Berardis G1, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531.
- (De Vries 2006) De Vries et al. *Farmacotherapie op Maat*, 2006
- (Declercq 2006) Declercq T. et al. *Recommandation de Bonne Pratique. Insomnie: Recommandation en première ligne de soins. SSMG* 2006
- (Declercq 2013) Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vanderstichele 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.
- (Deng 2013) Deng Z, Zhang S, Yi L, Chen S. Can statins reduce risk of lung cancer, especially among elderly people? A meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2013;25(6):679-88.

- (Domus 2009)
[http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations de bonne pratique/Hypertension 2009.pdf](http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Hypertension_2009.pdf)
- (Domus Medica 2007) Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor geode praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.
- (EMA 2011). EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. (www.ema.europa.eu).
- (Eorn 2011) Eorn C-S, Jeon CY, Lim J-W et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *I* 2011;183:310-9.
- (ESC 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- (ESC 2012) Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;doi:10.1093
- (ESC 2013). Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs151. ESC 2013 : <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf>
- (FDA 2011) FDA. Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. 25/05/10 (update 23/03/11) via www.fda.gov.

- (FK) Farmacotherapeutischkompas.
<http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/voorna/i/inl%20geneesmiddelen%20bij%20ouderen.asp#09002b678050f173>
- (Foody 2006) Foody jm, rathore ss, galusha d, et al. Hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction : evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:421-30.
- (Formulaire MRS 2012). *Guide pour la prescription rationnelle de médicaments chez les personnes âgées*, vzw Farmaka asbl, Gent
- (Formulaire MRS 2013). *Guide pour la prescription rationnelle de médicaments chez les personnes âgées*, vzw Farmaka asbl, Gent
- (Formulaire MRS 2014). *Guide pour la prescription rationnelle de médicaments chez les personnes âgées*, vzw Farmaka asbl, Gent
- (Fournier 2010) Fournier J. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, pp.47-53.
- (Gage 2001) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
- (Garfinkel 2010) Garfinkel D. et al. Feasibility study of a systematic approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. *Arch Intern Med* 2010, vol 170 (NO.18), oct 11, p 1648-1654.
- (Germain 2006) Germain A. et al. Effects of a brief behavioral treatment for latelife insomnia: preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 4:403-6.

- (Glass 2005) Glass J. et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
- (Glynn 2010) Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated c-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96.
- (Gonzalez 2010) Gonzalez ELM, P. P. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism* , 62: 1592-1601.
- (Graziano 2002) Graziano O. et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *JAGS* 50:1962–1968, 2002
- (Habraken 1997) Habraken H. et al. Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *EJCP* 1997;51:355-8.
- (Hackam 2011) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.
- (Hajjar 2007) Hajjar ER et al. Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;5(4): 345–51.
- (Henry 1996) Henry D, L. L.-Y. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* , 312:1563-6.
- (Heyrman 2008) Heyrman J. et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu*, 37, pp.284-317.

- (Hippisley-Cox 2010) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*. 2010;340:c2197.
- (Holbrook 2000) Holbrook A.M. et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-233
- (HUG 2012) Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève www.pharmacoclin.ch Juin 2012
- (INAMI 2012) Rapport complet du jury (version longue). Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins. Réunion de consensus 10 mai 2012.
- (Jacobs 2011) Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer research*. 2011;71(5):1763-71.
- (Jerdı 2004) Jerdı. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Revue Médicale Suisse* ;524
- (Kales 1991) Kales A et al. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:468-76.
- (Klein 2006) Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2752-8.
- (Ko 2013) Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.

- (Ko 2013) Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.
- (Kostis 2013) Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013.
- (Kripke 1990) Kripke DF et al. Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;4:28S-43S.
- (Kroes 2011) Kroes M, Garcia Stewart S, Allen F et al. Démence: quelles interventions non pharmacologiques? Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. *KCE Reports* 160B. D/2011/10.273/36.
- (Lagro-Janssen 1996) Lagro-Janssen AL et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:501-10.
- (Leendertse 2006) Leendertse AJ. Et al Hospital Admissions Related tot Medication (HARM), Een prospectief, multcenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. *Eindrapport November 2006. Universiteit Utrecht* .
- (Leuschen 2013) Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(11):1427-34.
- (Li 2013) Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2013.

- (Lip 2010) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
- (Liu 2013) Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2013.
- (Loneragan 2002) Loneragan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane database of systematic reviews* 2002, issue 2. Art. No.: cd002852. Doi: 10.1002/14651858.cd002852.
- (Lyer 2008) Lyer S. et al Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
- (Lyles 2007) Lyles, K., Colon-Emeric, C. & Magaziner, J., 2007. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 357, pp.1799-809.
- (Manktelow 2009) Manktelow Bradley N, Potter John F. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
- (Marelli 2011) Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Cload P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(5):530-7.
- (McCurry 2007) McCurry S. et al. (2007). Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;1:18-27.

- (Mills 2011) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal*. 2011;32(11):1409-15.
- (Minerva 2009). Aspirine pour tous les diabétiques ? *Minerva* 2009; 8(2): 20-21.
<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=1618>
- (Mitler 1984) Mitler MM et al. Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam and placebo: a long-term simultaneous nighttime and daytime study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1984;4:2-13.
- (Montgomery 2003) Montgomery P. et al. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161.
- (Morgan 2012) Morgan K. et al. Self-Help Treatment for Insomnia Symptoms Associated with Chronic Conditions in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAGS*, 2012. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04175.x
- (Morin 2004) Morin C. et al Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
- (Musini 2009) Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, issue 4. Art. No.: cd000028. Doi: 10.1002/14651858.cd000028.pub2.
- (Naci 2013) Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.

- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.
- (NHG 2012). Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.
- (NHG 2013) Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.
- (NHS 2012). Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (Ostini 2011) Ostini R et al. How is medication prescribing ceased? A systematic review. *Med Care* 2011;49:24-36.
- (Partonen 2003) Partonen T et al. Cognitive behavioural interventions improve some sleep outcomes in older adults. *Evid Based Ment Health* 2002;5:118. Comment on: Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161.
- (Patterson 2012) Patterson SM et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub2.
- (Perk 2012) Perk J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701
- (Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(24):2556-64.

- (Prescrire 2010). Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Prescrire 2012) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Prescrire 2013). Inhibiteurs de la pompe à protons: infection à clostridium difficile. *Rev Prescrire* 2013;33:432-4.
- (Prescrire 2014) : Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse. Tome 33 N°362. La Glyprotéine P en bref
- (Pyszka 2010) Pyszka LL, Seys Ranola TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a veterans affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consult Pharm* 2010;25:365-73.
- (Rancourt 2004) Rancourt C. et al. (2004). Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics* , 4:9.
- (Rastas 2006) Rastas S, Pirttila T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
- (Richardson 2013) Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2013;159(10):688-97.
- (Roehrs 1992) Roehrs T. et al. Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. *Psychopharmacology* 1992;108:67-71
- (Sabayan 2012) Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-Plus study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014-9.

- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
- (Savarese 2013) Savarese G, Gotto A, Paolillo S et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* doi 2013.07.069.
- (Schupf 2005) Schupf N, Costa R, Luchsinger J, et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:219-26.
- (Scneider 2006) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
- (Shepherd 2002) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- (SIGN 2012) Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (SIGN 2013) 129 Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated June 2013.
- (SIGN 2013) 129 Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated June 2013.
- (Singh 2013) Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-32.

- (Sivertsen 2006) Sivertsen B. et al. Cognitive behavioral therapy vs. zopiclone for treatment of chronic primary insomnia. *JAMA* 2006;295:2851-8.
- (Soeffing 2008) Soeffing J. et al. Psychological treatment of insomnia in hypnoticdependent older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
- (SPF 2006). Manuel d'aide aux médecins généralistes: anxiété, stress, troubles du sommeil 2006. Campagne Fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines 2005.
http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@mentalcare/documents/ie2divers/5864391_fr.pdf
- (Spinewine 2007) Spinewine A. Prescribing in elderly people 1. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 370:173-84.
- (SSMG 2008) Société Scientifique de Médecine Générale. Le risque cardio-vasculaire global. Cahier Prévention SSMG. <http://www.ssmg.be/prevention/prevention-cardiovasculaire>
- (Steinman 2010) Steinman M. Managing Medications in Clinically Complex Elders. *JAMA* , 304 (14): 1592-1601.
- (Strandberg 2006) Strandberg T, Pitkala KH, et al. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the drugs and evidence-based medicine in the elderly(debate) study: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:585-92.
- (Sturtewagen 2012) Sturtewagen JP. Les critères STOPP prédisent-ils mieux les effets indésirables chez les personnes âgées ? *Minerva online*, 03-28.
- (Tan 2007) Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):687-9

- (Targownik 2008) Targownik L, Lix L, Metge C et al. CMAJ aug 12;179(4):319-26. Doi: 10.1503/cmaj.071330.
- (Taylor 2013) Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(1).
- (Towheed 2006) Towheed. Acetaminophen for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* . Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- (Trifiro 2010) Trifiro G, Gambassi G, Sen EF. Association of community -acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418.
- (Ubeda 2012) Ubeda A, Ferrandiz ML, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the BEERS criteria. *Pharmacy Practice* (internet) 2012 apr-jun;10(2):83-91).
- (Undela 2012) Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(1):261-9.
- (Van Bommel 2006) Van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after 85 years. *J Hypertens* 2006;24:287-92.
- (Vander Stichele 2006) Vander Stichele RH. et al L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges. *KCE reports vol. 47B* (D/2006/10.273/62).
- (Verduijn 2004) Verduijn M.M., F. NHG standpunt: Wat is de maximale dagdosering van paracetamol voor langdurig gebruik bij benigne aandoeningen? *NHG* .

- (Vigen 2011) Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831.
- (Wang 2012) Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1231-8.
- (Wells 2008) Wells, G., Cranney, A. & Peterson, J.. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001155.
- (Zachary 2012) Zachary A. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *JAGS* 60:34-41, 2012
- (Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;75(4):1118-24.
- (Zhang 2013) Zhang XL, Liu M, Qian J, Zheng JH, Zhang XP, Guo CC, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2013.