

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES

---

ANNÉE 2022

N°

**THÈSE pour le  
DIPLOME d'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par  
Morgane Houix**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2022*

**Étude monocentrique observationnelle rétrospective visant à évaluer  
la pertinence clinique des prescriptions potentiellement inappropriées  
de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie**

**Présidente:** Madame Sonia **PROT-LABARTHE**, PU-PH en Pharmacie clinique, CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes

**Directeurs:** Madame Fanny **D'ACREMONT**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Monsieur Samuel **BULTEAU**, Docteur en Psychiatrie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

**Membres du jury :** Madame Sophie **ARMAND – BRANGER**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CESAME

Madame Vanessa **BLOCH**, MCU-PH, HDR en Pharmacie, AP-HP & UFR Pharmacie de Paris Descartes

## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame le Professeur Sonia Prot-Labarthe**

Tu me fais l'honneur de présider le jury de cette thèse, je t'en remercie.

### **A Madame le Docteur Fanny d'Acremont**

Merci de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé comme tu l'as fait.

### **A Monsieur le Docteur Samuel Bulteau**

Merci d'avoir accepté la codirection de cette thèse et de m'avoir accompagnée dans son élaboration.  
Pour te remercier, une citation qui t'est chère : « Start Low, Go slow... But go ».

### **A Madame le Docteur Sophie Armand-Branger**

Merci pour votre présence et soutien depuis mes débuts d'interne. Je vous remercie grandement d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

### **A Madame le Docteur Vanessa Bloch**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents et grands-parents. Maman, Papa, merci de m'avoir permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir encouragée pour en arriver jusqu'ici.

A Romain

A toi Charles, pour tous les moments passés et ceux à venir. Merci d'être celui que tu es et de me supporter telle que je suis. Merci à ta famille de m'accueillir parmi eux comme ils le font.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines

A mes amis avec une pensée particulière pour toi Elvène et tous nos souvenirs partagés. Maelle, Marie, Léa, Dylan, Maël, merci pour votre soutien sans failles et votre présence depuis toutes ces années, malgré les différents chemins que nous avons tous pris.

A mes amis de la promo 2020, merci pour ces belles années partagées. Vous avez donné à toutes ces années d'étude une saveur particulière. Elles resteront à jamais gravées dans mon esprit !

A mes co-internes, Annabel, Pierre, Charlotte(s), Kim, Mathilde et tous les autres, merci de rendre mes journées aussi sympathiques.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie, avec une pensée particulière pour celle du Césame.

A tous les pharmaciens que j'ai pu rencontrer, à l'hôpital mais aussi à l'officine. Merci de m'avoir transmis votre passion du métier et votre savoir.

A Ilia, pour ton aide considérable apportée dans ce travail. Nos échanges ont été un plaisir.

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	2
LISTE DES ABREVIATIONS .....	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX .....	9
I- INTRODUCTION GENERALE .....	10
1) L'iatrogénie médicamenteuse : un problème de santé publique .....	10
a. Définitions .....	10
b. Conséquences.....	10
2) Pharmacologie des médicaments chez la personne âgée.....	11
a. Modifications pharmacocinétiques.....	11
b. Modifications pharmacodynamiques.....	16
3) Prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée .....	17
a. Prescriptions non-optimales .....	17
b. Outils d'aide à l'optimisation des prescriptions chez la personne âgée .....	18
c. Principes généraux pour limiter les prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé .....	20
4) Psychotropes chez la personne âgée .....	21
a. Pathologies psychiatriques du sujet âgé .....	21
b. Principales classes médicamenteuses .....	22
c. Difficultés de prescriptions des psychotropes chez le sujet âgé.....	28
d. Usage recommandé des psychotropes chez le sujet âgé.....	33
II- ETUDE 1 : ETAT DES LIEUX REGIONAL SUR LES PRESCRIPTIONS DE PSYCHOTROPES POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES CHEZ LA PERSONNE AGÉE HOSPITALISÉE EN SANTE MENTALE .	38
1) Contexte .....	38
2) Méthodologie .....	38

a.	Périmètre.....	38
b.	Sélection des patients .....	39
c.	Grille d’audit.....	39
d.	Recueil de données .....	39
e.	Analyse statistique .....	39
3)	Résultats (103).....	40
a.	Résultats régionaux .....	40
b.	Focus sur un établissement public de santé mentale : le CESAME (49) .....	42
c.	Focus sur un établissement MCO avec activité de psychiatrie : le CHU de Nantes .....	43
4)	Discussion.....	45
III-	ETUDE 2 : ETUDE DE LA PERTINENCE CLINIQUE DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES CHEZ LE SUJET AGE HOSPITALISÉ EN PSYCHIATRIE AU CHU DE NANTES.....	50
1)	Contexte .....	50
2)	Méthodologie.....	51
a.	Population étudiée .....	51
b.	Outil de mesure : la grille d’audit.....	52
c.	Procédure de recueil de données.....	54
d.	Analyse statistique .....	54
e.	Aspects éthiques .....	54
3)	Résultats.....	55
a.	Données socio-démographiques.....	55
b.	Description globale des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) retrouvées.....	56
c.	Vulnérabilité des patients inclus .....	57
d.	Prescriptions potentiellement inappropriées d’antidépresseurs .....	58
e.	Prescriptions potentiellement inappropriées de neuroleptiques.....	60
f.	Prescriptions potentiellement inappropriées de benzodiazépines et apparentés.....	63

g. Prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments à propriétés anticholinergiques.....	66
4) Discussion.....	67
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXE 1 : Echelles et scores de diagnostic de la dépression .....	89
ANNEXE 2 : Liste des antidépresseurs disponibles sur le marché.....	101
ANNEXE 3 : Liste des benzodiazépines disponibles sur le marché, classées en fonction de leur propriété principale.....	102
ANNEXE 4 : Liste des neuroleptiques classiques disponibles sur le marché, classés selon leur propriété principale.....	103
ANNEXE 5 : Liste des neuroleptiques atypiques disponibles sur le marché .....	103
ANNEXE 6 : Grille état des lieux OMEDIT 2019 .....	104
ANNEXE 7 : Tableaux de collecte des données pour l'étude 2 .....	109
ANNEXE 8 : Calcul de la charge anticholinergique totale de la prescription.....	113
ANNEXE 9 : Outils d'évaluation de la dépendance aux BZD.....	114

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABS : *Anticholinergic Burden Scale*  
ACB : *Anticholinergic Cognitive Burden*  
ADH : Hormone Anti-diurétique  
ALD : Affection Longue Durée  
AP : Antipsychotique  
APA : Antipsychotique atypique  
APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antivitamine K  
BZD : Benzodiazépine  
CESAME : Centre de Santé Mentale Angevin  
CH : Centre Hospitalier  
CHS : Centre Hospitalier Spécialisé  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CIA : Coefficient d'Imprégnation Anticholinergique  
CIM : Classification Internationales des Maladies  
DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques  
DSM : Diagnostic et Statistique des troubles Mentaux  
ECG : Electrocardiogramme  
ECT : Electroconvulsivothérapie  
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
EI : Effet Indésirable  
EPSM : Etablissement Public de Santé Mentale  
FDR (CV) : Facteur De Risque (Cardio-Vasculaire)  
GABA : Acide Gamma-aminobutyrique  
GNEDS : Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève  
IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase  
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline  
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine  
MAI : Medication Appropriateness Index  
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique  
NAP : Neuroleptique à Action Prolongée  
NbN : Nomenclature basée sur les Neurosciences  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NL : Neuroleptique  
OMEDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations thérapeutiques  
PIM : *Potential Inappropriate Medication*  
PPA : Psychiatrie de la Personne Agée  
PPI : Prescription Potentiellement Inappropriée  
SPDC : Syndromes psycho-comportementaux liés à la démence

TBS : Stimulation Thêta-Burst  
TCNM : Trouble Neuro-Cognitif Majeur

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Passage d'une molécule du système digestif à la circulation générale

Figure 2 : Métabolisme hépatique des médicaments

Figure 3 : Schéma d'un néphron

Figure 4 : Modifications pharmacologiques retrouvées chez le sujet âgé

Figure 5 : Prescriptions non-optimales et outils d'aide à l'optimisation des prescriptions chez la personne âgée

Figure 6 : Effets indésirables anticholinergiques

Figure 7 : Difficultés de prise en charge des pathologies psychiatriques du sujet âgé

Figure 8 : Synthèse des résultats observés lors de l'état des lieux

Figure 9 : Synthèse des résultats du CESAME et comparaison aux résultats régionaux

Figure 10 : Synthèse des résultats du CHU de Nantes et comparaison aux résultats régionaux

Figure 11 : Inclusion des patients dans notre étude

Figure 12 : Description des PPI (n=15) de la classe des antidépresseurs

Figure 13 : Eléments de justification recherchés afin d'étudier la pertinence clinique des associations d'antidépresseurs retrouvées (n=11)

Figure 14 : Description des PPI (n=32) de la classe des neuroleptiques

Figure 15 : Eléments de justification recherchés afin d'étudier la pertinence clinique des associations d'antipsychotiques retrouvées (n=8)

Figure 16 : Description des PPI (n=63) de la classe des benzodiazépines et apparentés

Figure 17 : Éléments de justification recherchés afin d'évaluer la pertinence clinique des prescriptions de BZD à demi-vie longue (n=8)

Figure 18 : Éléments de justification recherchés afin d'évaluer la pertinence clinique des prescriptions de longue durée de BZD (n=17)

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Nombre de patients pour chaque classe de psychotropes prescrite (n=34)

Tableau 2 : Répartition des PPI (n = 125) et des patients par classes de psychotropes

Tableau 3 : Détail des associations d'antidépresseurs retrouvées (n=11)

Tableau 4 : Détail des associations de neuroleptiques (n=9)

## I- INTRODUCTION GENERALE

### 1) L'iatrogénie médicamenteuse : un problème de santé publique

#### a. Définitions

Le terme *iatrogénie* provient du grec et signifie « ce qui est provoqué par le médecin ». L'iatrogénie médicamenteuse peut être définie comme étant l'ensemble des évènements indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments. Ces évènements indésirables peuvent être évitables, souvent liés à une erreur de prescription, d'administration ou de prise d'un médicament, ou inévitables car liés au médicament lui-même (effets indésirables). D'après le Collectif « Bon Usage du Médicament », 45 à 70% des évènements indésirables seraient évitables (1). Concernant les causes d'iatrogénie médicamenteuse, certaines études parlent de triade iatrogénique : polymédication, prescriptions potentiellement inappropriées et interactions médicamenteuses (2). Cette triade est notamment retrouvée chez le sujet âgé, principale victime de ces évènements indésirables. Le sujet âgé est défini par la HAS comme une personne âgée de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique. Les principales classes de médicaments à l'origine de l'iatrogénie chez le sujet âgé sont les médicaments du système cardiovasculaire (43,7%) et les psychotropes (31,1%) (3,4).

#### b. Conséquences

L'impact de l'iatrogénie médicamenteuse sur la santé humaine est conséquent. Selon des données de l'Assurance Maladie de mars 2019, en France, l'iatrogénie médicamenteuse serait à l'origine de 130 000 hospitalisations par an, 10 à 20% des admissions aux urgences et près de 7 500 décès dans la population des personnes âgées de 65 ans et plus (5). Les effets indésirables médicamenteux seraient deux fois plus fréquents chez le sujet âgé que dans la population générale. Dans une étude menée au service des urgences du CHU de Valenciennes entre août et octobre 2018, parmi les 105 admissions pour évènements indésirables étudiées (regroupant entre autres les mésusages, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables avérés), 52, soit près de 50%, concernaient des individus de 65 ans et plus (6). Les principales conséquences cliniques observées étaient des effets indésirables de type cardio-vasculaire, des chutes, des saignements, des troubles neurologiques ou des manifestations digestives. Au regard de ces hospitalisations et admissions aux urgences, l'impact financier de l'iatrogénie médicamenteuse est également important.

Pour repérer et prendre en charge au mieux l'iatrogénie médicamenteuse, la notion de « réflexe iatrogénique » a été développée (7). Il s'agit de se demander, devant tout nouveau symptôme, si celui-ci pourrait être dû à un traitement : signe clinique évocateur, situation intercurrente favorisante telle qu'une déshydratation...

Au sein du problème d'iatrogénie médicamenteuse, nous allons nous centrer sur les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI). Il s'agit de prescriptions pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est défavorable pour un patient vis-à-vis d'autres solutions thérapeutiques. Les PPI représentent une part importante de l'iatrogénie médicamenteuse évitable. Des outils existent pour en limiter la prévalence.

Chez la personne âgée, le caractère inapproprié d'une prescription médicamenteuse repose notamment sur des spécificités pharmacologiques liées au vieillissement qui nécessitent l'application de bonnes pratiques de prescription.

## **2) Pharmacologie des médicaments chez la personne âgée**

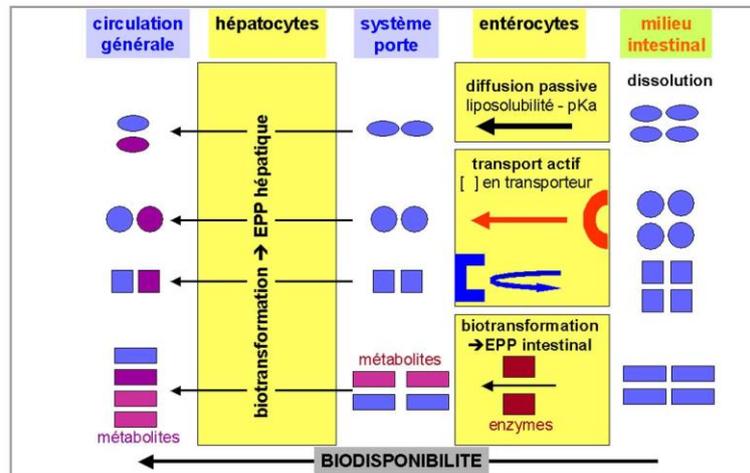
### **a. Modifications pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle est marquée par des étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination. Les variations de la pharmacocinétique avec l'âge sont directement liées aux modifications physiologiques du vieillissement : diminution de la masse musculaire associée à une augmentation de la masse grasse, détérioration des fonctions rénales et hépatiques... Chaque étape de la pharmacocinétique du médicament est impactée : l'absorption, la métabolisation et l'élimination seront le plus souvent diminuées tandis que la distribution sera modifiée en fonction des caractéristiques de la molécule.

#### *i. Absorption*

L'absorption est le passage du médicament de son site d'administration à la circulation générale (8). Lors d'une administration par voie orale, la molécule ingérée se retrouve dans le tube digestif, traverse la membrane intestinale selon plusieurs modes de transport (diffusion passive, transport actif...) pour arriver dans le système porte. En passant dans le foie, certaines molécules subissent un

effet de premier passage hépatique, c'est-à-dire une biotransformation par les enzymes hépatiques, avant de rejoindre la circulation générale (Figure 1).



*Figure 1 : Passage d'une molécule du système digestif à la circulation générale (Source : PHARMACOMédicale.org)*

Les facteurs de variabilité de l'étape d'absorption peuvent être séparés en deux catégories : ceux dépendants de la molécule (caractéristiques physico-chimiques, hydro ou liposolubilité, taille, forme galénique...) et ceux liés à l'individu, pouvant varier avec son âge.

En vieillissant, la sécrétion acide de l'estomac a tendance à diminuer et donc le pH gastrique à augmenter (9), ce qui peut entraîner une modification de l'état d'ionisation des molécules. En fonction de leur mode de transport à travers la membrane entérique, l'impact sur l'absorption peut être plus ou moins important. La diminution de la vitesse de vidange gastrique et de la motilité intestinale, causée par la diminution du nombre de fibres nerveuses entériques (10), contribue également à modifier l'absorption des médicaments.

Si l'ensemble de ces modifications, associées également à une diminution du débit sanguin intestinal et hépatique, entraînent majoritairement une diminution de l'absorption médicamenteuse, cela n'est pas vrai pour les molécules subissant un effet de premier passage hépatique important. En effet, l'activité hépatique étant diminuée, l'absorption de ces molécules sera plus élevée chez le sujet âgé.

## *ii. Distribution*

L'étape de distribution correspond à la diffusion du médicament dans l'organisme, en fonction de son affinité pour les différents tissus. Cette étape est caractérisée par le volume de distribution de la molécule : il s'agit du volume théorique dans lequel la totalité du médicament administré devrait être diluée pour obtenir une concentration plasmatique donnée (11).

En fonction des caractéristiques de la molécule, le volume de distribution sera différent. Il peut aller de 0,06 L/kg pour des molécules hydrophiles, dont le volume de distribution est limité au volume plasmatique, jusqu'à 500 L/kg pour des molécules lipophiles, qui auront une affinité plus importante pour les différents tissus de l'organisme (12).

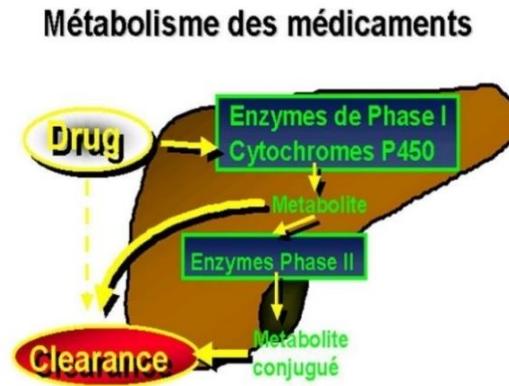
Chez le sujet âgé, on observe fréquemment une augmentation de la masse grasseuse associée à une diminution de la masse musculaire (-40% entre 20 et 70 ans (13)). Les molécules liposolubles voient donc leur volume de distribution augmenter. Une diminution de l'eau corporelle est également constatée (14). Ainsi, pour les molécules hydrosolubles, il s'agit plutôt d'une diminution du volume de distribution.

Ce paramètre n'est pas le seul entrant en compte. Dans la circulation générale, le médicament se retrouve sous deux formes : une forme libre active, facilement distribuée, et une forme liée aux protéines plasmatiques, inactive. La proportion de médicament actif varie en fonction de la protéinémie du patient, or celle-ci a tendance à diminuer avec l'âge. En effet, une dénutrition est souvent retrouvée chez le sujet âgé. En fonction des études, sa prévalence chez les sujets âgés hospitalisés varie entre 30 et 70% (15). La dénutrition est caractérisée par une hypoalbuminémie. L'albumine étant la principale protéine à laquelle se lient les molécules ; si son taux diminue, la fraction libre et active de médicament augmente, pouvant entraîner un surdosage et l'apparition d'effets indésirables ou d'une toxicité.

## *iii. Métabolisme*

La métabolisation d'un médicament correspond à sa biotransformation enzymatique. Cette biotransformation conduit à des métabolites généralement inactifs mais qui peuvent être actifs si le médicament est une prodrogue. Le métabolisme se déroule principalement dans le foie en deux étapes. La phase I est une oxydation réalisée par des enzymes appelées cytochromes de la classe

P450. La phase II est une phase de conjugaison, qui n'est quasiment pas impactée par le vieillissement de l'organisme (11).



*Figure 2 : Métabolisme hépatique des médicaments (Source : PHARMACOMédicale.org)*

Des études montrent, qu'après 70 ans, le métabolisme hépatique diminue de 30% à 40% (16), avec notamment la perte de fonctionnalité des enzymes hépatiques responsables de la transformation de la molécule. Ainsi, la forme active sera plus longtemps présente dans l'organisme et si aucune adaptation de la posologie n'est réalisée, cela peut conduire à un surdosage. Si le traitement administré est une prodrogue, alors il sera moins efficace car sa métabolisation devant le transformer en molécule active sera diminuée.

La diminution du débit sanguin hépatique participe également à la diminution du métabolisme, puisqu'une quantité moindre de molécule sera diffusée vers le foie (14).

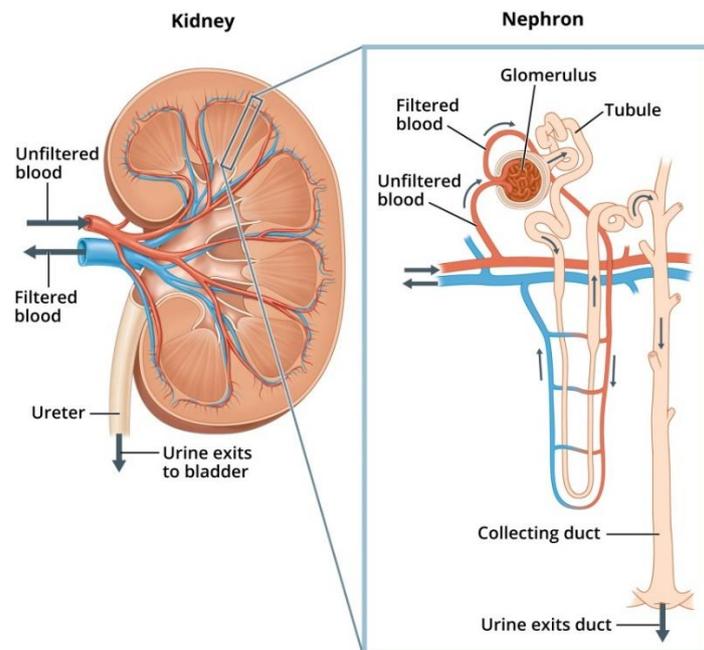
#### *iv. Elimination*

L'élimination est l'excrétion du médicament sous une forme inchangée ou sous forme de métabolites. Deux principaux modes d'élimination sont retrouvés :

- L'élimination biliaire ou intestinale concerne les molécules biotransformées par les enzymes hépatiques ainsi que les médicaments qui traversent le foie sans subir de modifications. Elle n'est pas majoritaire. Les médicaments ou leurs métabolites sont excrétés dans la bile, qui

s'écoule ensuite dans le tube digestif. A partir de là, les médicaments seront soit éliminés dans les selles, soit réabsorbés dans la circulation sanguine puis recyclés.

- L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion. Elle se déroule au niveau du néphron (Figure 3) et se réalise en 3 phases : la filtration glomérulaire passive et les phases actives de sécrétion et de réabsorption tubulaire.



*Figure 3: Schéma d'un néphron*

*(Source: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health)*

Le vieillissement a un impact important sur le fonctionnement des reins. Une diminution du nombre de néphrons fonctionnels est observée avec pour conséquence une diminution de la filtration glomérulaire, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire. Une étude sur 1 388 donneurs vivants montre que le nombre de néphrons passent de 970 000 +/- 430 000 dans une population de personnes âgées de 18 à 29 ans à 480 000 +/- 170 000 chez des sujets âgés entre 70 et 75 ans (17). Ainsi, une molécule majoritairement éliminée par voie rénale verra sa demi-vie dans l'organisme augmenter, avec un risque d'accumulation au niveau rénal et de surdosage.

La demi-vie d'élimination est un paramètre important à prendre en compte lors de la prescription d'un médicament à un sujet âgé. Elle correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié (18). L'altération

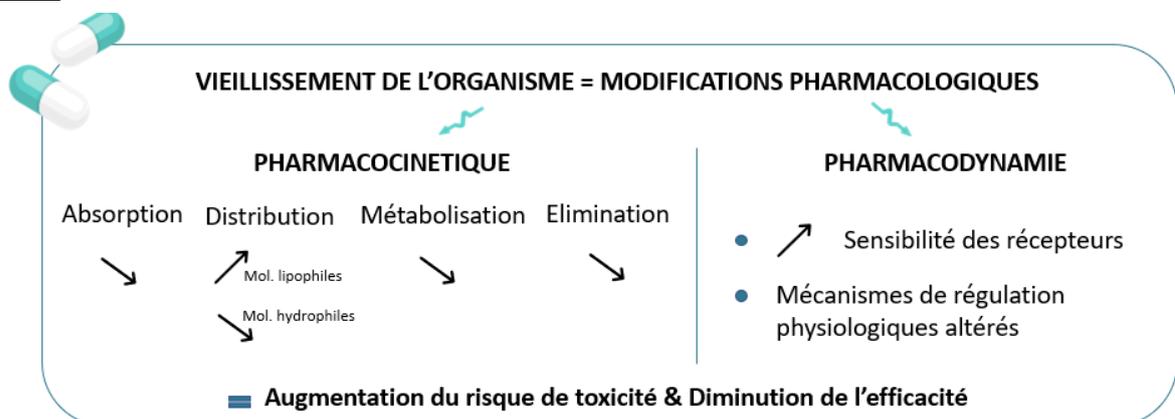
liée à l'âge de la fonction rénale et des autres processus d'élimination d'un médicament peuvent augmenter sa demi-vie et être à l'origine d'effets indésirables.

La clairance à la créatinine est le principal paramètre permettant d'évaluer l'état fonctionnel des reins. Il s'agit de la capacité de l'organisme à éliminer la créatinine, molécule exclusivement éliminée par le rein et ne subissant aucun phénomène de sécrétion ou de réabsorption tubulaire (19). Elle est indispensable à prendre en compte lors de la prescription d'un traitement chez le sujet âgé. En effet, si les valeurs sont variables en fonction des études (20), toutes mettent en évidence une importante diminution de celle-ci après 75 ans. Certaines études évoquent une diminution de la clairance de 1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an à partir de 40 ans (14) ; une clairance à la créatinine d'une personne normale étant située entre 90 et 140 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

### b. Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est couramment définie comme l'action exercée par le médicament sur l'organisme. Elle est liée à la liaison du médicament sur son récepteur et aux mécanismes qui en découlent. Chez le sujet âgé, la sensibilité de ces récepteurs est modifiée. Par exemple, une augmentation de la sensibilité des récepteurs aux opioïdes est observée, à l'origine d'une accentuation des effets sédatifs ou de l'apparition de troubles délirants (21). Une diminution de la sensibilité des récepteurs aux catécholamines est également observée, impactant l'efficacité de certains traitements cardio-vasculaires (22). La spécificité, c'est-à-dire la capacité des récepteurs à reconnaître une molécule active, diminuerait également avec l'âge. Comme nous le verrons dans les parties suivantes, le déséquilibre lié à l'âge de certains mécanismes physiologiques impacte aussi la réponse à certaines molécules et augmente le risque d'apparition d'effets indésirables.

#### Résumé



*Figure 4 : Modifications pharmacologiques retrouvées chez le sujet âgé*

L'impact du vieillissement de l'organisme sur la pharmacologie du médicament est donc à prendre en compte lors de la prescription d'un médicament chez le sujet âgé. Nous allons maintenant nous intéresser aux différents types de prescriptions potentiellement inappropriées et aux outils d'aide à la prescription, qui ont participé à l'établissement des recommandations actuelles de bon usage du médicament chez le sujet âgé.

### **3) Prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée**

#### **a. Prescriptions non-optimales**

Trois types de prescriptions potentiellement inappropriées sont définies : *overuse*, *underuse* et *misuse*.

##### *i. Sur-prescription (Overuse)*

Il s'agit de l'administration non justifiée d'un traitement, sans indication précise ou avec un service médical rendu faible pour la pathologie visée. Dans la population générale, cette sur-prescription se retrouve notamment dans la prise en charge de la douleur et plus particulièrement de la migraine. Chez le sujet âgé, elle se retrouve au sein de plusieurs familles de médicaments : les traitements cardiovasculaires (diurétiques notamment), les antalgiques et les psychotropes. La prise en charge d'un symptôme et non d'une pathologie dans son ensemble ainsi que l'absence de réévaluation et d'optimisation des traitements sont les principales causes de sur-prescription.

Comme l'évoque une méta-analyse de 2016, l'ensemble des classes de psychotropes sont concernées par la sur-prescription chez le sujet âgé. Parmi elles cependant, la classe des benzodiazépines est plus largement sujette à des prescriptions inappropriées avec environ 20 à 25% des sujets âgés chez lesquels ces molécules sont prescrites de manière inappropriée (23).

##### *ii. Sous-prescription (Underuse)*

Ce terme correspond à l'absence de prise en charge d'une pathologie dont le diagnostic n'a pas été fait ou n'a pas été pris en compte par le prescripteur. Là aussi, les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance coronaire, arythmie complète par fibrillation auriculaire...) sont principalement concernées (24).

La sous-prescription est plus rarement retrouvée parmi les traitements psychotropes mais elle existe. Elle concerne notamment la classe des antidépresseurs. En effet, la dépression est une pathologie souvent sous-diagnostiquée ou confondue avec un trouble anxieux qui conduit alors à la prescription inappropriée de benzodiazépines. L'étude française de Roblin rapporte que dans près de 50% des cas, la dépression n'est pas diagnostiquée chez le sujet âgé et lorsqu'elle l'est, la prise en charge est inadaptée dans la moitié des cas (25). Les alternatives non-médicamenteuses sont aussi un exemple de sous-prescription (26).

### iii. Mauvaise utilisation (*Misuse*)

Le terme *misuse*, ou « mauvaise utilisation », correspond à l'utilisation d'un ou plusieurs traitements pour lesquels le rapport bénéfice/risque est défavorable au patient. Il peut s'agir de la prescription d'un médicament en dehors des recommandations usuelles ou à une posologie inadaptée, d'une contre-indication ou d'une association inappropriée de molécules par exemple.

Si les recommandations actuelles amènent à débiter un traitement psychotrope à de faibles doses et à les augmenter progressivement chez le sujet âgé, une posologie trop faible est fréquemment rencontrée dans cette population (27). Il s'agit d'un exemple de mauvaise utilisation d'un traitement.

Malgré la présence d'outils d'aide à l'optimisation des prescriptions, les psychotropes sont donc régulièrement prescrits de manière inappropriée.

## b. Outils d'aide à l'optimisation des prescriptions chez la personne âgée

### i. Critères de Beers

Publiés une première fois en 1991, les critères de Beers sont mis à jour tous les 3 ans par l'*American Geriatrics Society*. La dernière version date de 2019 (28). Les critères de Beers ont été établis et sont mis à jour par un comité pluridisciplinaire spécialisé dans la prise en charge des sujets âgés. Les critères de Beers se divisent en deux grandes parties : une première liste de recommandations d'usage des médicaments chez le sujet âgé de plus de 65 ans, classés par système d'organes ou classe thérapeutique. La deuxième liste rassemble des recommandations plus précises d'utilisation des traitements ou de classes pharmaceutiques en fonction des pathologies ou antécédents du

patient. On retrouve également une dernière liste de médicaments à utiliser avec précaution chez le sujet âgé.

#### ii. Outil STOPP/START

L'outil STOPP/START (29) a été établi par un comité d'experts (médecins généralistes, gériatres, neuropsychiatres, pharmaciens) et permet l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits chez le sujet âgé de 65 ans et plus. La version initiale date de 2008. Une deuxième version de l'outil adaptée à la langue française est apparue en 2015 (30). L'outil permet notamment de repérer les situations pour lesquelles certains traitements devraient être arrêtés (STOPP) ou réévalués d'une part, et ceux qui pourraient être envisagés (START) pour optimiser la prise en charge thérapeutique du patient d'autre part. Les médicaments cardiovasculaires et ceux du système nerveux sont particulièrement étudiés.

#### iii. Liste de Laroche

La liste de Laroche a été établie en 2007 par les services de pharmacologie, toxicologie, centre régional de pharmacovigilance et soins de suite gériatriques du CHU de Limoges (31). Elle a pour avantage d'être adaptée à la pratique médicale française. Elle propose une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée de 75 ans et plus. Pour chaque molécule à éviter, une alternative thérapeutique est proposée.

#### iv. Outil PIM-Check

L'outil PIM-Check (32) a été développé par la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) en collaboration avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP). Le but de cet outil est de faciliter la détection des prescriptions médicamenteuses inappropriées chez l'adulte hospitalisé en médecine interne générale. Il se présente sous la forme d'une application dont la dernière mise à jour date de 2019.

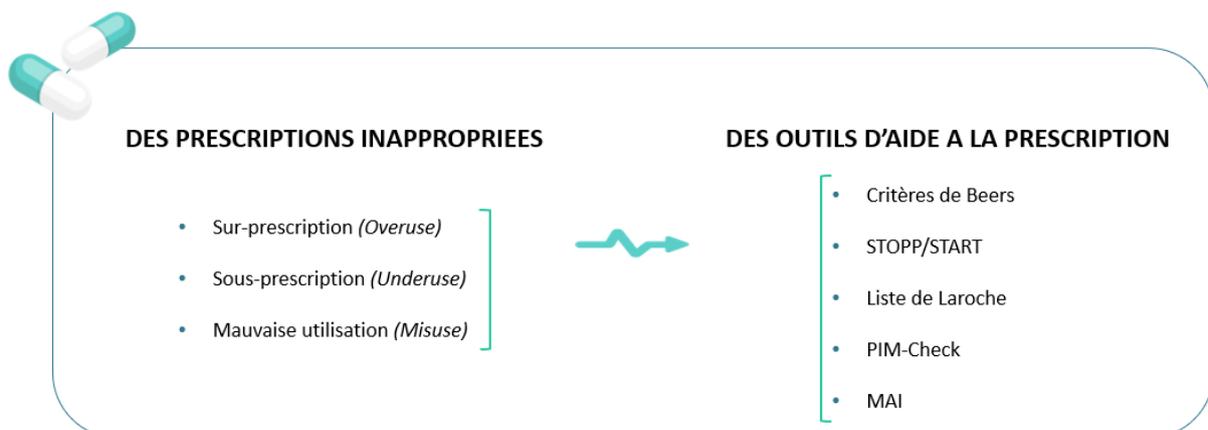
## v. MAI

Si les outils précédemment cités se basent sur des revues de la littérature et des consensus d'experts, le *Medication Appropriateness Index* (33) repose sur 10 critères intrinsèques à chaque molécule de la prescription : indication, efficacité, dosage, interactions médicamenteuses, durée, prix, consignes de prises adéquates et applicables, interaction avec une pathologie, présence d'un autre médicament similaire ou pour la même indication. Pour chaque critère et chaque molécule, un score de 1 à 3 est attribué. La somme de ces scores permet d'aboutir à un score final allant de 0 (prescription appropriée) à 18 (prescription complètement inappropriée) pour chaque ligne de traitement. Cet outil ne tient pas compte de l'*underuse*.

### c. Principes généraux pour limiter les prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé

Afin de limiter les prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé, des principaux généraux peuvent être appliqués : la prescription de médicaments à demi-vies courtes, avec une composante sédatrice faible ou encore à faible risque d'interaction médicamenteuse. La prise en compte des données biologiques permettant d'évaluer les fonctions rénale et hépatique est importante. La prescription d'un médicament à un patient âgé doit également tenir compte de son état général et ses antécédents. Elle doit être fréquemment réévaluée afin de limiter la sur-prescription de médicament.

#### Résumé



**Figure 5 :** Prescriptions non-optimales et outils d'aide à l'optimisation des prescriptions chez la personne âgée

Selon une étude très récente réalisée par le CHU de Toulouse, plus d'un tiers des prescriptions de psychotropes dans la population étudiée, d'âge moyen 87,1 ans, seraient inappropriées (34). Cette classe de médicaments est, de plus, fortement impliquée dans l'iatrogénie médicamenteuse (35). Il s'agit donc d'un axe d'amélioration important à étudier.

#### 4) Psychotropes chez la personne âgée

##### a. Pathologies psychiatriques du sujet âgé

Les troubles psychiatriques sont fréquemment retrouvés chez les sujets âgés de plus de 65 ans avec une prévalence générale d'environ 20% chez les patients non atteints de démence (36).

- Les **troubles anxieux** sont parmi les pathologies psychiatriques prédominantes du sujet âgé. Ceux-ci se manifestent de manière peu spécifique avec des symptômes somatiques pouvant mimer d'autres pathologies (douleurs, essoufflement, asthénie...). Les troubles anxieux seraient retrouvés chez environ 13% des sujets âgés de 65 ans et plus.
- Les **troubles dépressifs** sont également très présents chez les sujets âgés et souvent sous-diagnostiqués. La dépression est marquée par un sentiment de tristesse, de culpabilité ou de faible estime de soi ainsi que par la perte d'intérêt ou de plaisir sur une période d'au moins 2 semaines. Le diagnostic est fait à l'aide d'échelles et de scores validés (Annexe 1). Les troubles anxieux et dépressifs sont étroitement liés dans cette population (37). Leur prévalence chez les résidents d'établissements pour personnes âgées atteindrait 40% (38). Ils se manifestent par des plaintes somatiques (douleurs, symptômes digestifs...). Dans certains cas, ces troubles se traduisent par l'apparition d'une irritabilité ou agressivité. Le risque suicidaire doit toujours être évalué chez le sujet âgé. Environ 20 à 25% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffriraient de troubles dépressifs majeurs (39).
- Les **troubles du sommeil** concernent environ 30% des patients âgés de plus de 60 ans (40). Ils peuvent cacher un trouble dépressif ou anxieux ; ainsi, leur étiologie doit être recherchée de manière précise.

- Les **troubles bipolaires**, plus rarement mais également présents, peuvent apparaître tardivement. En effet, dans 15 à 20% des cas, ils apparaîtraient après 55 ans (41). Ils se caractérisent par une alternance d'épisodes maniaques et/ou hypomaniaques et des intervalles libres.
- Les **troubles psychotiques** comme la schizophrénie sont rares dans cette population car ils apparaissent tôt dans la vie des patients (entre 15 et 25 ans) et sont souvent à l'origine d'une mortalité prématurée.

Les psychotropes sont largement consommés dans la population âgée. Les benzodiazépines sont particulièrement prescrites avec excès. Selon l'étude française de Victorri-Vigneau et al, parmi 976 patients inclus, 442, soit 45,3% répondent à au moins un critère de dépendance (selon les critères DSM-5) aux benzodiazépines et apparentés (42). Selon un état des lieux de 2013, une femme sur trois âgée de 70 à 75 ans et 15% des hommes de cette tranche d'âge consommeraient une benzodiazépine anxiolytique. Ces taux sont de 18% chez les femmes et de 11% chez les hommes pour les benzodiazépines hypnotiques (43). Cette consommation importante est notamment retrouvée en EHPAD où la proportion de patients souffrant de TNCM et traités par benzodiazépines est importante (44).

## **b. Principales classes médicamenteuses**

### *i. Antidépresseurs*

Si, dans un premier temps, le déficit monoaminergique et donc la diminution de neurotransmission des voies sérotoninergiques et noradrénergiques étaient les principaux mécanismes de physiopathologie de la dépression évoqués, d'autres sont apparus depuis. En effet, la dépression du sujet âgé serait liée à de nombreux facteurs : étiologiques (troubles vasculaires, inflammation chronique, dépôts amyloïdes,...), prédisposants (gène codant pour les transporteurs de la sérotonine) ou encore liés à la réponse de l'organisme au stress chronique (altération de la neuroplasticité, dégénérescence neuronale, dysrégulation hormonale...) (45).

Plusieurs classes d'antidépresseurs existent sur le marché (Annexe 2 : liste des spécialités disponibles sur le marché), se différenciant par leur mécanisme d'action et donc leurs potentiels effets indésirables (46).

On distingue :

- Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**, prescrits en 1<sup>ère</sup> intention, sont spécifiques de la sérotonine et donc moins pourvoyeurs d'effets indésirables (troubles digestifs, dysfonction sexuelle, prise de poids). Parmi eux, le Citalopram et l'Escitalopram entraînent cependant un allongement de l'intervalle QT.
- Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)** constituent aussi un traitement de première intention. Ils entraînent également peu d'effets indésirables.
- Les **antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques**, qui inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils sont généralement prescrits en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention car responsables de nombreux effets indésirables liés à leur action sur les autres récepteurs : effets périphériques et centraux anticholinergiques, hypotension orthostatique liée à l'antagonisme alpha1-adrénérique, toxicité cardiaque imposant la réalisation d'un ECG avant l'instauration du traitement et enfin, sédation par leur composante antihistaminique H1. Ces traitements sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé.
- Les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** peuvent être prescrits après échec de plusieurs lignes de traitement. Ils inhibent la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est à noter un fort risque d'interaction alimentaire avec la tyramine, notamment présente dans les produits laitiers, pouvant être l'origine d'une crise hypertensive. Le risque de syndrome sérotoninergique sous IMAO est également élevé (47). Il se traduit notamment par une hyperthermie maligne, apparaissant dans les 24h après instauration ou modification de dose du traitement.
- Les autres antidépresseurs regroupent des molécules aux mécanismes d'action variables :
  - o La **Miansérine** et la **Mirtazapine** sont antagonistes des autorécepteurs alpha2-adrénériques et stimulent ainsi la libération de noradrénaline centrale. Ils peuvent être prescrits en première intention dans les épisodes dépressifs modérés à sévères.

- La **Tianeptine** agirait selon plusieurs mécanismes aboutissant à une augmentation de la libération de dopamine. Devant le risque de pharmacodépendance, elle est soumise en partie à la réglementation des stupéfiants.
- L'**Agomélatine** agit comme agoniste des récepteurs à la mélatonine. Son utilisation est cependant associée à une augmentation des risques d'atteinte hépatique pouvant se compliquer en insuffisance hépatique.
- La **Vortioxétine** est dite multimodale : elle agit sur 7 récepteurs différents, essentiellement sérotoninergiques et module ainsi l'activité des neurotransmetteurs (48).

De manière générale, l'efficacité des traitements antidépresseurs n'est démontrée qu'à partir de 4 à 6 semaines de traitement. Ce délai peut être plus long chez le sujet âgé (49). Afin d'éviter les rechutes, la durée conseillée de prescription chez le sujet âgé s'étend d'une année à une prise au long cours selon l'histoire de la maladie (niveau de récurrence et sévérité des épisodes).

L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie est une technique de stimulation cérébrale non-invasive particulièrement efficace dans la dépression du sujet âgé et bien tolérée. Elle doit être évoquée rapidement en cas d'idées délirantes ou de fort risque suicidaire. Elle nécessite cependant une anesthésie générale brève à chaque séance et un monitoring des troubles cognitifs, principal effet indésirable associé.

## *ii. Anxiolytiques*

Les antidépresseurs, ISRS notamment, sont les traitements de fond de référence dans la prise en charge des troubles anxieux.

Les anxiolytiques sont des molécules psycholeptiques : elles ralentissent l'activité du système nerveux central. Les troubles anxieux seraient liés, d'une part à une baisse de la transmission gabaergique et d'autre part, à une diminution du tonus inhibiteur exercé par la transmission sérotoninergique au niveau du système limbique, lieu de contrôle des émotions. Les anxiolytiques ont donc pour principe commun de renforcer ces deux neurotransmissions.

Les anxiolytiques sont majoritairement représentés par la famille des benzodiazépines, molécules possédant 4 propriétés majeures : anxiolytique, sédative ou hypnotique, myorelaxante et anticonvulsivante. Ces propriétés sont plus ou moins exprimées pour chaque molécule en fonction

de leur structure chimique (Annexe 3 : Liste des benzodiazépines disponibles sur le marché classées selon leur propriété principale).

Les benzodiazépines sont des molécules relativement bien tolérées. Elles peuvent cependant entraîner une somnolence, une baisse de la vigilance et dans certains cas, une dépendance physique et psychique. Leur prescription est limitée à 12 semaines.

Les autres anxiolytiques sont les suivants :

- L'**Hydroxyzine** (ATARAX®) qui est un antihistaminique H1 et a donc une composante principalement sédative.
- La **Buspirone** (BUSPAR®) est un agoniste partiel sérotoninergique. Son délai d'action est plus long mais elle entraîne très peu d'effets indésirables.
- L'**Etifoxine** (STRESAM®) est un modulateur allostérique GABA-A.
- La **Prégabaline** (LYRICA®) est un anticonvulsivant qui a également une AMM dans l'anxiété généralisée.

### *iii. Hypnotiques*

Les hypnotiques sont prescrits dans les troubles du sommeil. Les transmissions gabaergiques, histaminiques et sérotoninergiques sont notamment impliquées.

Le traitement de première intention est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Comme évoqué dans la partie ci-dessus, les benzodiazépines à valence hypnotique peuvent être utilisées.

Plus fréquemment, ce sont les apparentés aux benzodiazépines qui sont utilisés. Deux molécules sont concernées : le **Zopiclone (IMOVANE®)** et le **Zolpidem (STILNOX®)**. Il s'agit de modulateurs allostériques des neurones gabaergiques centraux impliqués dans le sommeil. Le principal avantage, surtout chez le sujet âgé, est leur demi-vie courte. Leur prescription ne doit pas dépasser 4 semaines.

Les antihistaminiques peuvent aussi être utilisés, parmi lesquels l'**Alimémazine (THERALENE®)** ou la **Doxylamine (DORNORMYL®)**.

La **mélatonine**, molécule endogène entrant dans la régulation du sommeil, peut également être utilisée (**CIRCADIN®**). Elle est recommandée par la HAS dans les cas d'insomnie primaire de l'adulte de plus de 55 ans.

#### *iv. Neuroleptiques ou antipsychotiques*

Les neuroleptiques ou antipsychotiques (AP) sont indiqués dans la prise en charge de la schizophrénie et des troubles délirants. La voie dopaminergique serait principalement impliquée dans ces pathologies, avec notamment des modifications d'activation de la voie méso-limbique impliquée dans le contrôle des émotions et de l'humeur et de la voie méso-corticale, impliquée dans la cognition ou la pensée. Au niveau dopaminergique, cinq types de récepteurs sont répartis sur ces voies : D1 et D5 qui sont des récepteurs plutôt activateurs des voies de signalisation intracellulaires, et D2, D3 et D4, plutôt inhibiteurs de ces voies.

Les neuroleptiques sont séparés en deux groupes : les classiques et les atypiques. Leur point commun est leur effet antagoniste des récepteurs D2 post-synaptiques au niveau central qui permet un effet anti-productif.

- Neuroleptiques classiques

Il s'agit des neuroleptiques de première génération qui agissent sur de nombreux récepteurs autres que le D2. Ils sont également alpha-bloquants, anticholinergiques et antihistaminiques. Ces actions sont à l'origine d'effets indésirables tels qu'une hypotension artérielle, une sédation ou une prise de poids. Le principal effet indésirable est cependant lié à l'effet anti-D2 au niveau du striatum qui entraîne des effets extrapyramidaux. Les neuroleptiques classiques peuvent avoir des propriétés plutôt sédatives, anti-productives ou anti-déficitaires (Annexe 4 : Liste des neuroleptiques disponibles sur le marché, classés selon leur propriété principale).

- Neuroleptiques atypiques (Annexe 5 : Liste des neuroleptiques atypiques disponibles sur le marché)

Les neuroleptiques atypiques se différencient par leur action antisérotoninergique 5HT<sub>2a</sub> au niveau des neurones dopaminergiques. Cette action permet de stimuler la libération de dopamine et ainsi, de diminuer le risque d'apparition d'effets extrapyramidaux.

Des neuroleptiques à Action Prolongée (NAP) existent également lorsque la molécule est bien tolérée et permettent l'équilibre de la pathologie. Il existe par exemple le **Décanoate d'Halopéridol (HALDOL DECANOAS®)** qui s'injecte par voie intramusculaire et est actif 4 semaines.

#### v. *Thymorégulateurs*

Les traitements thymorégulateurs ou « régulateurs de l'humeur » sont indiqués dans les troubles bipolaires. Ils permettent d'espacer les accès maniaques ou dépressifs et de réduire leur durée. En effet, en l'absence de traitement, un épisode maniaque peut durer 6 à 8 mois quand, sous traitement, il pourra durer entre 3 et 6 semaines (50). La physiopathologie de ces troubles n'est pas connue.

Les **sels de lithium** sont le traitement de référence dans la prise en charge des troubles bipolaires. Leurs mécanismes d'action sont multiples et encore mal connus. Le lithium inhiberait la voie du phosphatidyl inositol, lipide des membranes cellulaires et second messenger des voies de signalisation, favoriserait la production de facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) et exercerait une action gabaergique et antiglutamatergique qui aurait un effet positif sur la plasticité synaptique (51,52). Il renforce également les voies sérotoninergiques. Le lithium a une élimination quasi-totale par le rein. Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs et endocriniens, l'apparition de tremblements et la sédation.

Le **Valproate de sodium** et le **Valpromide** sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires en cas d'échec ou de contre-indication au lithium. Leurs principaux effets indésirables sont l'apparition d'une anémie et/ou d'une thrombopénie, nécessitant une surveillance régulière par une NFS et un bilan de la coagulation, des troubles digestifs, des tremblements et une prise de poids. Chez le sujet âgé, l'encéphalopathie hyperammonémique est une des complications sévères associées à leur utilisation (53). Elle se traduit par une léthargie, des vomissements ainsi qu'une confusion, notamment chez le sujet âgé avec des troubles neurocognitifs.

La **Lamotrigine**, traitement antiépileptique à la base, a également montré son efficacité dans les troubles bipolaires de type 2, caractérisés par des épisodes dépressifs plutôt que maniaques (type 1). Il s'agit d'une molécule bien tolérée et à faible risque d'interaction médicamenteuse.

La **Carbamazépine** est un traitement de 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> intention dans la prise en charge des épisodes maniaques et la prévention des rechutes. Il s'agit également d'un antiépileptique mais avec une tolérance nettement moins bonne.

L'ensemble de ces molécules est à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. En effet, leur prescription doit prendre en compte différents paramètres : certains liés aux psychotropes eux-mêmes, d'autres liés au sujet âgé.

### **c. Difficultés de prescriptions des psychotropes chez le sujet âgé**

#### *i. Liées aux effets indésirables des psychotropes*

##### Troubles du rythme

Les antidépresseurs sont les principaux psychotropes impliqués dans l'apparition d'effets indésirables cardiaques. Parmi eux, ce sont les antidépresseurs imipraminiques qui ont montré la plus grande toxicité cardiaque, avec l'apparition d'arythmie, de blocs auriculo-ventriculaires ou de syndromes du QT long visibles sur l'électrocardiogramme (54). Les nouvelles générations d'antidépresseurs, comprenant les ISRS et les IRSNa semblent moins à même de provoquer ce type d'effets indésirables même s'il semblerait que l'Escitalopram et le Citalopram amènent également à une augmentation du risque de QT long. Ce type d'effet indésirable est également retrouvé avec certains neuroleptiques de seconde génération (55).

La prise en compte de l'intervalle QT est donc importante avant l'instauration d'un traitement psychotrope, de même que les cardiopathies sous-jacentes et la présence ou non d'une dyskaliémie. En effet, selon les antécédents du patient et devant l'augmentation du risque de troubles de rythme associée à certains traitements, le choix du psychotrope sera d'autant plus sensible.

##### Augmentation du risque de chutes

De manière physiologique, le risque de chute est majoré chez le sujet âgé du fait de la perte musculaire affaiblissant le tonus postural ainsi que par la modification des capacités de régulation de la pression artérielle par l'organisme. Si, par leur composante anti alpha-adrénergique et donc leur tendance à provoquer des hypotensions, la plupart des psychotropes majorent également ce risque, ce sont les benzodiazépines et apparentés qui semblent plus fréquemment impliqués avec une augmentation de 48% de ce risque (56–58). Comme nous le verrons ensuite, ce risque est majoré par plusieurs autres facteurs, dont une charge anticholinergique élevée des traitements.

##### Symptômes extra-pyramidaux

Les neuroleptiques peuvent entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux de type akathisie, hypertonie, dyskinésie tardive ou syndrome pseudo-parkinsonien. Ces effets indésirables apparaissent principalement avec les neuroleptiques classiques et notamment l'Halopéridol. Ces

symptômes résultent du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du striatum. La prise en charge de ces derniers peut nécessiter la prescription d'un médicament anticholinergique tel que :

- Le **Bipéridène** (AKINETON®)
- Le **Trihexyphénidyle** (ARTANE®, PARKINANE®)
- La **Tropatépine** (LEPTICUR®)

Cependant, il convient, notamment chez le sujet âgé, de limiter l'utilisation de médicaments anticholinergiques et de privilégier une diminution, si cela est possible, du traitement psychotrope potentiellement impliqué.

### Syndrome malin des neuroleptiques

Les neuroleptiques peuvent être à l'origine d'un syndrome malin caractérisé par une hyperthermie, des troubles de la conscience, une hypertonie pouvant être associée à une rhabdomyolyse (59). Il s'agit d'une urgence vitale. Dans une revue de la littérature reprenant les cas de syndromes malins des neuroleptiques chez les sujets de plus de 65 ans, la mortalité était de 50% (60). Une augmentation récente des doses semblait être un facteur favorisant. L'ajustement des doses par palier est donc nécessaire.

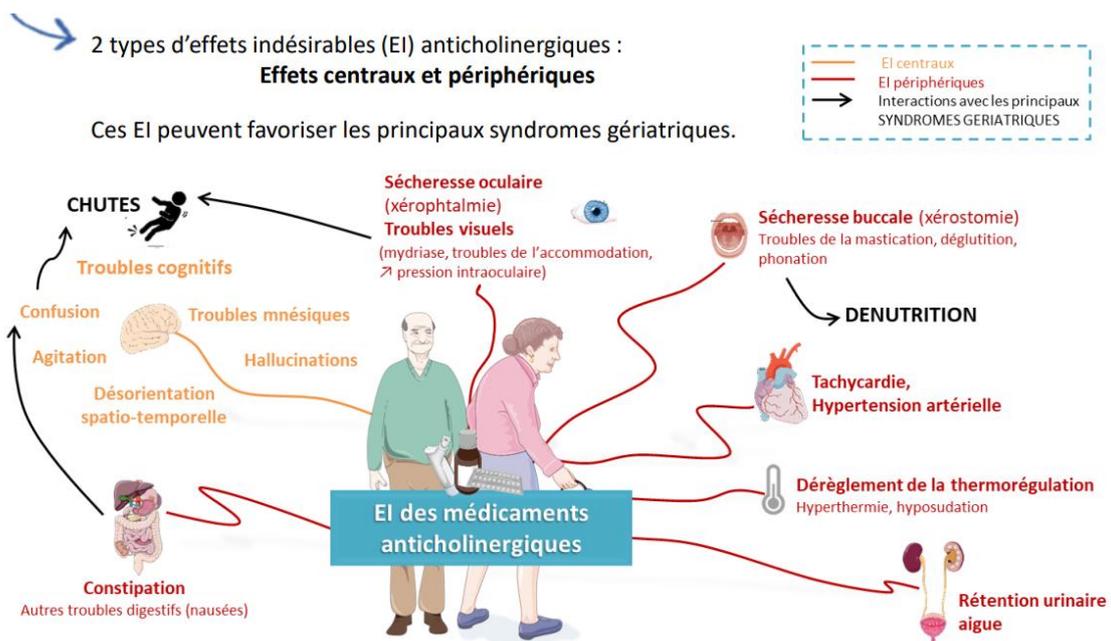
### Troubles métaboliques

Les neuroleptiques entraînent également des troubles métaboliques. Parmi eux, les neuroleptiques atypiques, tels que l'Olanzapine, la Clozapine ou la Quétiapine, sont les principaux concernés. L'Amisulpride et l'Halopéridol sont aussi couramment en cause. Parmi ces effets, on retrouve l'apparition d'une hyperglycémie, de dyslipidémie ou d'une prise de poids (61). Une étude récente montre que la surveillance biologique de ces paramètres est insuffisante lors de l'instauration et du suivi d'un antipsychotique (62). Des troubles hormonaux peuvent également apparaître, à l'origine d'une hyperprolactinémie par exemple.

## Effets anticholinergiques

Chez le sujet âgé, une diminution de la synthèse de certains neurotransmetteurs et notamment de l'acétylcholine, par défaut de la choline acétyltransférase, est retrouvée. En conséquence, on observe une diminution des récepteurs associés car le mécanisme de « up-regulation » ne se fait plus (21). Les médicaments ayant une composante anticholinergique peuvent donc plus rapidement engendrer plusieurs types de symptômes (63,64) :

- **Des symptômes périphériques** : constipation, rétention urinaire, sécheresse oculaire et troubles visuels, sécheresse buccale pouvant participer à la dénutrition, dérèglement de la thermorégulation.
- **Des symptômes centraux** : troubles cognitifs, troubles mnésiques, confusion, agitation, hallucinations, désorientation spatio-temporelle. Ces symptômes participent à l'augmentation du risque de chute.



*Figure 6 : Effets indésirables anticholinergiques (Fiche OMEDIT Pays-de-la-Loire « Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : Les bons réflexes de prescription »)*

Afin d'évaluer la charge anticholinergique d'un traitement ou d'une prescription, plusieurs échelles coexistent. Pour ce travail, nous retiendrons deux échelles :

- L'**échelle ACB** qui évalue notamment la charge anticholinergique au niveau central. L'impact cognitif est considéré significatif lorsque le score est supérieur à 4.
- L'**échelle CIA** qui évalue plutôt les effets anticholinergiques au niveau périphérique. L'imprégnation anticholinergique est considérée élevée si le score est supérieur à 5.

### Autres

La Clozapine est à fort risque d'agranulocytose, ce qui implique un contrôle régulier de la Numération Formule Sanguine (NFS). Celle-ci doit être vérifiée toutes les semaines pendant 18 semaines puis mensuellement (65).

Les ISRS provoquent eux régulièrement des hyponatrémies dues le plus souvent à une sécrétion inappropriée d'ADH. Selon les études, l'incidence de cet effet indésirable varierait entre 0,5 et 32% et serait de 12% chez les sujets de plus de 65 ans (66). Ce facteur est donc à prendre en compte lors de leur prescription en s'assurant de la présence d'un ionogramme récent.

Les ISRS seraient également associés à une diminution de la densité minérale osseuse et donc une augmentation du risque d'ostéoporose (67).

#### *ii. Liées à la polypathologie du sujet âgé*

Le terme « polypathologie » n'est pas clairement défini dans la littérature. Selon le code de la sécurité sociale, un patient est considéré polypathologique lorsqu'il est atteint de plusieurs affections caractérisées, entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (68). Aucun consensus n'est établi pour mesurer la polypathologie d'un patient, ainsi il est difficile d'en établir un état des lieux (69). Dans la région des Pays de la Loire, 43% de la population âgée de 65 ans et plus sont reconnus comme atteints d'une affection longue durée (ALD). Parmi les plus de 75 ans, ce chiffre atteint 59% et chez les plus de 90 ans, il est de 74% (70).

Les pathologies relatives aux os et articulations sont les plus représentées dans la population des 65 ans et plus. Leur prévalence est de 63% chez les plus de 65 ans vivant à domicile et 54% en

institution. Ces pathologies rendent le patient âgé plus fragile en cas de chute notamment. Dans cette population, le risque de fracture est en effet largement augmenté.

Les maladies cardiovasculaires sont le deuxième groupe de pathologies largement représenté, avec une prévalence de 43% chez les patients âgés de 65 ans et plus vivant à domicile. Parmi ces pathologies, l'hypertension artérielle est prédominante mais on retrouve également l'insuffisance cardiaque ou les coronaropathies. Le diabète est également une pathologie fréquemment retrouvée, elle est la première ALD rencontrée chez les patients de 65 ans à domicile.

Enfin, les pathologies urinaires ou rénales sont également fréquemment retrouvées dans cette population, de même que les pathologies neurologiques comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Ces dernières sont notamment retrouvées en institution (71).

### *iii. Liées à la polymédication et au risque d'interactions médicamenteuses*

Souvent en lien avec la polypathologie, la polymédication est définie par la HAS comme la prise régulière de plusieurs médicaments nécessaires au traitement de plusieurs maladies chroniques (69). Plus de 10 % des personnes âgées de 75 ans ou plus en France prennent entre 8 et 10 médicaments quotidiennement. En psychiatrie, selon une étude italienne, le nombre moyen de lignes de médicaments par patient âgé de 64 ans et plus est de 4,9 +/- 2,9 (72). La HAS évoque une consommation moyenne de 3,6 médicaments par jour chez les sujets âgés de 65 ans et plus (4).

Si la polypathologie justifie la prescription de traitements multiples, la polymédication représente le principal facteur de risque d'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé, notamment en augmentant le risque d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent se traduire par une synergie d'action augmentant le risque de chute par exemple ou par des effets inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques (73). Chez le sujet âgé, les antivitamines K (AVK) sont particulièrement à risque de dérèglement en cas de prise concomitante.

La prise en compte de l'ensemble de ces paramètres a abouti à l'élaboration de recommandations d'usage des psychotropes dans la population âgée.

## Résumé

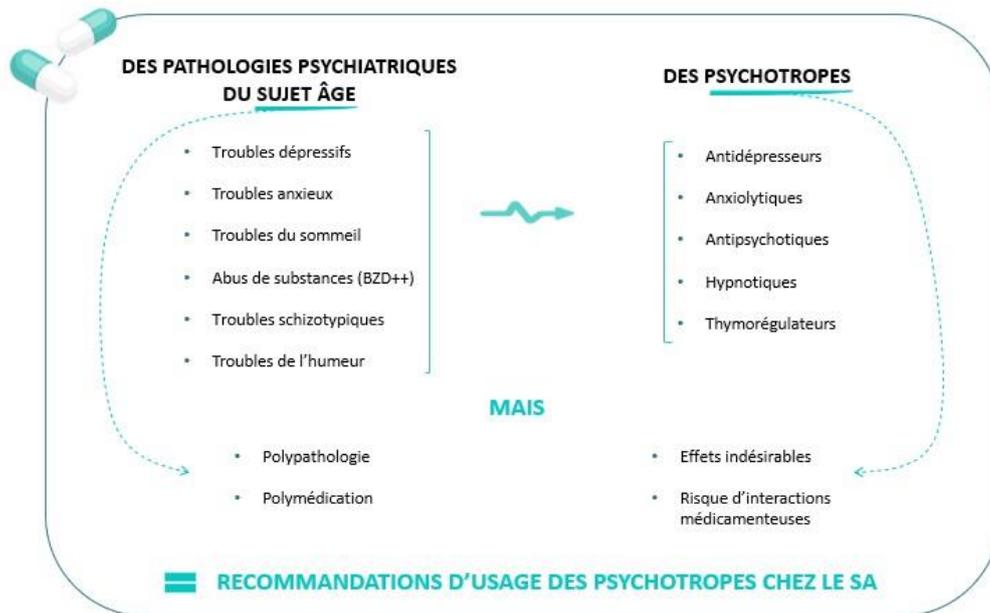


Figure 7 : Difficultés de prise en charge des pathologies psychiatriques du sujet âgé

### d. Usage recommandé des psychotropes chez le sujet âgé

#### i. Antidépresseurs

Un des éléments importants à retenir concernant la prescription d'un antidépresseur chez le sujet âgé est l'augmentation de son délai d'action ainsi que le taux important de résistance aux traitements. En effet, 50% des personnes âgées ne répondraient pas aux thérapeutiques de première intention (38). De manière générale, les antidépresseurs doivent être instaurés à demi-dose et augmentés par paliers. Les tricycliques doivent être évités en première intention chez le sujet âgé devant leurs effets indésirables (46).

Les ISRS sont à privilégier en première intention. Ils sont néanmoins pourvoyeurs d'effets indésirables. Parmi eux, l'hyponatrémie peut favoriser l'apparition d'une déshydratation et augmenter le risque de chute chez le sujet âgé. Le Citalopram et l'Escitalopram entraînent fréquemment un allongement du QT. En ce qui concerne le risque d'interactions médicamenteuses, la Fluoxétine et la Paroxétine sont deux inhibiteurs enzymatiques à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. De plus, la Fluoxétine a une demi-vie longue et la Paroxétine a une action anticholinergique importante et entraîne fréquemment un syndrome extra-pyramidal (74).

Les IRSNa font également partie des premières lignes de traitement pouvant être utilisées. La Venlafaxine, la Duloxétine et le Milnacipran sont en effet bien tolérés chez la personne âgée (75,76). La Duloxétine représenterait même un intérêt particulier dans la dépression associée à un trouble neuro cognitif majeur (TNCM) car elle entraînerait une amélioration des fonctions cognitives (77), même s'il s'agit probablement d'un effet de classe (39).

La Mirtazapine semble agir plus rapidement que les ISRS, notamment sur l'insomnie et l'anxiété, et possède un effet orexigène pouvant être intéressant chez le sujet âgé (78).

La Vortioxétine aurait démontré son efficacité chez les patients de 65 ans et plus dans les études versus placebo et montrerait une amélioration des performances cognitives. Cependant, à une posologie supérieure à 10 mg/jour, les effets indésirables d'ordre digestif sembleraient fréquents (48,79).

## *ii. Anxiolytiques et hypnotiques*

Ces molécules doivent être prescrites avec précautions chez des patients avec antécédents de chute, insuffisants respiratoires ou encore souffrant de troubles mnésiques pouvant être aggravés par la prise de benzodiazépines (80).

Pour limiter l'iatrogénie médicamenteuse, ce sont les benzodiazépines dites à demi-vie courte qui doivent être privilégiées. Les molécules prioritaires sont donc l'Alprazolam, l'Oxazépam, le Lorazépam, le Lormétazépam, le Loprazolam ou encore le Clotiazépam. Chez le sujet âgé, la posologie doit être divisée par deux par rapport à celle d'un adulte jeune. L'indication doit être fréquemment réévaluée et l'arrêt doit être progressif, sur 4 à 10 semaines. Après 4 semaines de traitement, le médecin prescripteur doit proposer à son patient une diminution progressive (81).

Contrairement aux idées reçues, l'Hydroxyzine n'est pas une alternative intéressante chez le sujet âgé (82). Elle est en effet pourvue d'un score anticholinergique élevé (83) et augmenterait le risque de syndrome confusionnel et d'allongement du QT. Il est donc recommandé de ne pas l'utiliser chez les plus de 75 ans (84).

Concernant les hypnotiques, les apparentés aux benzodiazépines sont eux aussi à prescrire avec précautions même s'ils sont souvent préférés dans la population âgée. Ils présentent cependant le même risque de chute (85) et ne doivent pas être instaurés en cas de syndrome confusionnel. De

manière générale, lors de la prescription d'un hypnotique, il est important de tenir compte des modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge et donc de bien évaluer la cause de l'insomnie.

### *iii. Antipsychotiques*

Les antipsychotiques ont été le sujet de plusieurs alertes nationales (86,87) dans la population âgée souffrant de TNCM où la proportion de patients sous antipsychotiques serait autour de 20% (88). Chez ces patients, cette classe de médicaments doit être réservée aux troubles comportementaux sévères à type d'agitation, d'idées délirantes ou de mise en danger du patient ou de son entourage. En effet, dans cette population, la prise d'antipsychotiques augmenterait le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et la morbi-mortalité (86,89).

La Risperidone et l'Olanzapine ont démontré leur efficacité dans les syndromes psycho-comportementaux liés à la démence (SPDC) et sont les antipsychotiques les plus étudiés chez les sujets âgés (90). La Risperidone a l'AMM dans le traitement de courte durée de l'agressivité persistante des patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère. Ils sont tous les deux indiqués dans la schizophrénie et les épisodes maniaques modérés à sévères. Il s'agit cependant de deux antipsychotiques à longue demi-vie et pour lesquels les risques d'AVC et d'apparition de syndromes extrapyramidaux sont augmentés. Une augmentation de l'incidence du diabète liée à l'Olanzapine est également relevée (74).

L'Halopéridol présente une courte demi-vie et peu d'effets anticholinergiques mais induit un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. Il doit donc être réservé aux situations difficiles où la voie *per os* est impossible, auquel cas il présente l'avantage de pouvoir être administré par voie intra-musculaire, intraveineuse ou sous-cutanée (74,91).

La Clozapine est le traitement de première intention dans les troubles psychotiques sévères et persistants chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy. Sa prescription doit rester limitée en raison de ses effets indésirables hématologiques. La Quétiapine est également intéressante dans cette indication car elle entraîne peu d'effets extrapyramidaux (92). Elle est cependant déconseillée chez les patients présentant une hypotension artérielle ou une bradycardie (74).

L'Aripiprazole est une molécule qui semble être bien tolérée et efficace sur les dépressions résistantes à une posologie de 10 mg/jour (93,94), même si elle est initialement indiquée dans la

schizophrénie et les épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires. Une revue de la littérature met en évidence une tolérance plus élevée par rapport aux autres antipsychotiques. Elle entraînerait effectivement peu d'effets extrapyramidaux, pas de prise de poids et serait moins sédatrice (95). L'Amisulpride peut également être proposée chez des patients avec antécédents de troubles métaboliques car elle serait responsable de moins d'effets indésirables de ce type (96).

La Cyamémazine et les dérivés phénothiaziniques de manière générale sont à éviter devant leurs scores anticholinergiques élevés.

L'indication des antipsychotiques doit être fréquemment réévaluée. Plusieurs travaux comme celui de Brodaty et al. (97) étudient la déprescription des psychotropes associée à un suivi régulier des patients. Dans son étude chez des sujets âgés de plus de 60 ans et sous traitement antipsychotique depuis au moins 3 mois (exclusion des sujets atteints de troubles bipolaires et de troubles schizophréniques), la déprescription des psychotropes est complète à 12 mois pour 76 des 93 patients ayant complété l'étude (81,7%), ce qui remet en question l'utilité du traitement pour ces patients et appuie l'importance de la réévaluation du traitement. A contrario, le critère d'exclusion de cette étude illustre l'importance d'un traitement au long cours dans les troubles mentaux sévères tels que la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

#### *iv. Thymorégulateurs*

Du fait de leur pharmacocinétique, les sels de lithium sont fortement déconseillés en cas d'insuffisance rénale ou d'un traitement par diurétique, deux situations fréquemment rencontrées chez le sujet âgé. En cas de dépression résistante à une première ligne de traitement bien conduite, une revue de la littérature estime que seule l'adjonction de sels de lithium au traitement antidépresseur est efficace chez le sujet âgé (98). Cette molécule aurait également un effet neuroprotecteur bénéfique chez le sujet âgé (99,100). La balance bénéfice/risque est favorable en cas de dépression résistante ou dans le trouble bipolaire à condition de respecter les précautions d'usage : lithiémie entre 0,4 et 0,7mmol/L pour la forme à libération immédiate, 0,8 à 1,2 mmol/L pour la forme à libération prolongée et surveillance plus régulière.

La tolérance du Valproate de sodium est relativement bonne chez le sujet âgé, cependant une attention particulière doit être portée à son action inhibitrice enzymatique. La Carbamazépine est à surveiller pour son action inductrice enzymatique et donc son fort risque d'interaction

médicamenteuse, notamment chez le sujet âgé (AVK). Elle est contre-indiquée en cas de bloc auriculo-ventriculaire, de glaucome, d'adénome prostatique ou d'insuffisance hépatique (101).

Si des travaux (34,102) montrent que la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes chez le sujet âgé en médecine générale ou en EHPAD est autour de 30%, deux études mettant l'accent sur leur prévalence en psychiatrie montrent des taux de PPI variables (103,104). Ces études allemande et néerlandaise utilisent les critères de Beers, l'outil STOPP/START ou des outils nationaux tels que l'outil allemand PRISCUS. En fonction des outils utilisés, les résultats varient : l'étude allemande montre un taux de PPI de psychotropes de 33,9% quand l'étude néerlandaise, qui s'intéresse à l'ensemble des classes de médicaments, évoque un taux de PPI de 47% selon les critères de Beers et de 79% selon les critères STOPP. Dans cette dernière étude, 70% des PPI correspondent à des prescriptions de psychotropes.

Pour repérer et limiter les prescriptions de psychotropes inappropriées, Lang et al. proposent plusieurs critères STOPP (30) à partir de 3 principes généraux : éviter la duplication de prescription d'une classe médicamenteuse, la prescription au-delà de la durée recommandée et la prescription sans indication recommandée (antidépresseur tricyclique en premier intention, neuroleptique pour l'insomnie,...).

Laroche et al. proposent des alternatives à ces prescriptions inappropriées avec par exemple la prescription privilégiée de benzodiazépines à demi-vie courte, d'ISRS ou d'IRSNa plutôt que d'antidépresseurs imipraminiques ou de neuroleptiques non phénothiaziniques (31).

En France, peu de données sur la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes en psychiatrie sont disponibles (105). Le premier objectif de ce travail était donc de connaître la prévalence des PPI de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé dans un service de psychiatrie.

## **II- ETUDE 1 : ETAT DES LIEUX REGIONAL SUR LES PRESCRIPTIONS DE PSYCHOTROPES POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES CHEZ LA PERSONNE AGÉE HOSPITALISÉE EN SANTE MENTALE**

### **1) Contexte**

Les OMEDIT ou Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique sont des structures d'appui, d'évaluation et d'expertise sur les produits de santé, placées auprès des Agences Régionales de Santé (106). Ces structures participent à la qualité, la pertinence, la surveillance et l'évaluation des pratiques relatives aux médicaments et dispositifs médicaux ainsi qu'à la sécurisation du circuit et au bon usage des produits de santé. C'est dans le cadre de ces missions que l'OMEDIT de la région Pays de La Loire a lancé en 2019 un travail d'évaluation des pratiques sur la prescription des psychotropes chez le sujet âgé.

Co-piloté par QualiREL Santé, structure régionale d'appui à la qualité des soins, et le groupe de travail « Santé Mentale » de l'OMEDIT Pays de la Loire, ce travail visait à établir un état des lieux régional des prescriptions de psychotropes chez les personnes âgées hospitalisées en santé mentale. L'objectif secondaire était la sensibilisation des professionnels prescripteurs aux médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées.

### **2) Méthodologie**

#### **a. Périmètre**

L'état des lieux a été proposé à l'ensemble des établissements de santé de la région Pays de la Loire avec une activité de psychiatrie. Au total, sept établissements ont participé à cet état des lieux sur l'utilisation des psychotropes en santé mentale :

- 5 établissements publics de santé mentale : EPSYLAN (44), le CH Georges Daumézon (44), le CESAME (49), l'EPSM de la Sarthe (72) et le CH Georges Mazurelle (85) ;
- 2 établissements publics MCO avec une activité de psychiatrie : le CHU de Nantes (44) et le CH de Cholet (49).

Ces établissements représentent 62 % des lits de psychiatrie de la région.

### **b. Sélection des patients**

Cette étude observationnelle rétrospective a été menée à partir de 50 dossiers tirés au sort par établissement. Les dossiers inclus étaient ceux des patients âgés de 75 ans et plus, ou ceux de 65 à 74 ans polypathologiques (au moins 3 pathologies chroniques), hospitalisés en unité de psychiatrie en 2018. L'évaluation était réalisée sur l'ordonnance à 48 heures d'hospitalisation. Les prescriptions médicamenteuses devaient avoir été validées par un psychiatre de l'établissement de santé.

### **c. Grille d'audit**

La grille de recueil (Annexe 6) a été élaborée par le groupe de travail régional sur la santé mentale et validée par un gériatre à partir des référentiels suivants : la liste de Laroche (31) et les critères STOPP/START v2 adaptés à la langue française (30).

Cette grille comprend 21 critères d'évaluation portant sur : les antidépresseurs, les neuroleptiques, les benzodiazépines et apparentés, les psychotropes à activité anticholinergique, ainsi que les associations non recommandées chez la personne âgée.

### **d. Recueil de données**

Des données quantitatives ont été recueillies, parmi lesquelles le nombre de molécules prescrites au total et par classe médicamenteuse de psychotropes. Le recueil de données comportait également des données qualitatives concernant le profil clinique du patient.

Le recueil de données devait se faire dans la mesure du possible par un binôme pharmacien-médecin à partir des éléments retrouvés sur la prescription et dans le dossier patient.

La saisie des items devait être effectuée sur une plateforme informatique.

### **e. Analyse statistique**

L'analyse des résultats a été réalisée par QualiREL Santé et l'OMEDIT Pays de la Loire. Une synthèse régionale des résultats a été réalisée d'une part, et une synthèse nominative par établissement avec comparaison aux moyennes régionales d'autre part.

### **3) Résultats (107)**

#### **a. Résultats régionaux**

Au total, 347 patients ont été inclus dont 285 patients de plus de 75 ans (82%) et 62 patients de 65 à 74 ans polypathologiques (18%). Le nombre moyen de molécules prescrites par patient était de 8,7 +/- 3,5. 67% (n = 231) des patients étaient sous antidépresseurs, 65% (n = 227) sous neuroleptiques et 80% (n = 277) sous benzodiazépines.

##### Antidépresseurs

7,4% (17/231) des patients sous antidépresseurs avaient une prescription non conforme aux recommandations. Parmi eux, 68,8% (11/16) des patients sous antidépresseur imipraminique l'ont reçu en première intention et 8% (7/87) des patients sous ISRS ont une hyponatrémie concomitante ou récente.

##### Neuroleptiques

26% (59/227) des patients sous neuroleptiques avaient une prescription non conforme. Ces non-conformités étaient notamment l'utilisation d'un médicament à effet anticholinergique en traitement des effets extra-pyramidaux induits par un neuroleptique chez 11,5% des patients (26/227) et la prescription d'un neuroleptique pour une insomnie dans 8,4% des cas (19/227). Les autres non-conformités observées sont : la prescription en première intention de neuroleptiques phénothiaziniques chez 53,5% (23/43) des patients sous phénothiaziniques, ainsi que la prescription d'un neuroleptique (autre que la Quétiapine ou la Clozapine) en présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy chez 50% (3/6) des patients concernés.

##### Benzodiazépines et apparentés

90,3% (250/277) des patients sous benzodiazépines avaient une prescription non conforme. Les non-conformités observées étaient les suivantes :

- Un traitement prolongé de plus de 4 semaines dans 64,3% des cas (178/277) ;

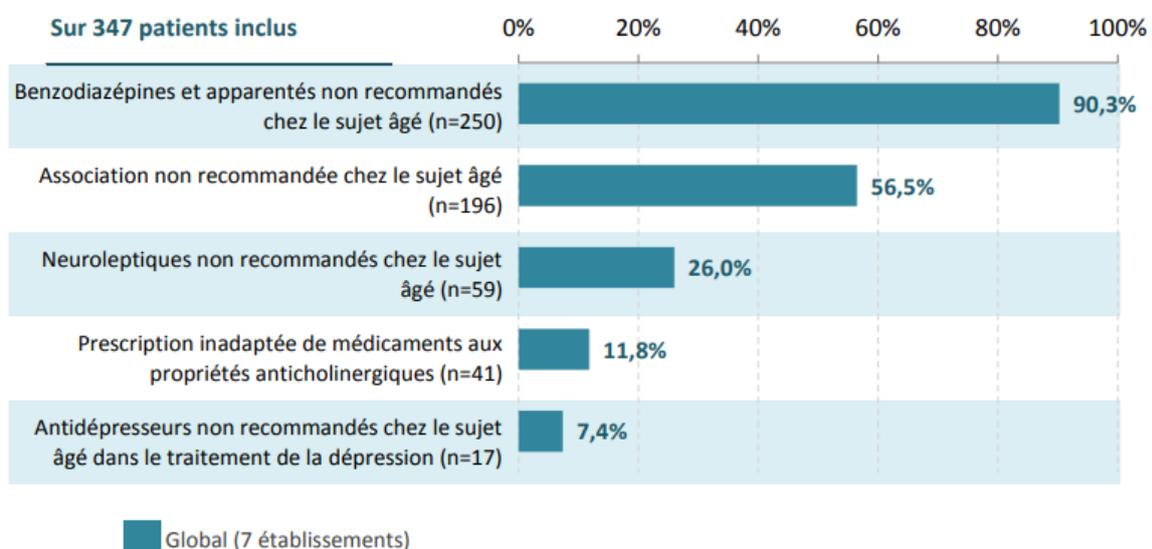
- Une posologie non diminuée progressivement pour les traitements supérieurs à deux semaines dans 82,0% des cas (191/233) ;
- Des doses de benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte supérieures à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune étaient retrouvées dans 45,8% (109/238) des prescriptions de ces molécules ;
- Des benzodiazépines ou apparentés à demi-vie longue prescrits chez 28,5% (79/277) des patients sous benzodiazépines ;
- Des prescriptions de benzodiazépines chez 54,5% (6/11) des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë.

### Médicaments aux propriétés anticholinergiques

11,8% des patients (41/347) avaient une prescription de médicament aux propriétés anticholinergiques, dont 26,2% (17/65) des patients déments et/ou avec un syndrome confusionnel.

Associations non recommandées chez le sujet âgé

Enfin, 56,5% (196/347) des patients avaient une prescription associant au moins 2 psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique.



*Figure 8 : Synthèse des résultats observés lors de l'état des lieux (OMEDIT/Qualirel santé)*

## **b. Focus sur un établissement public de santé mentale : le CESAME (49)**

Sur les 50 patients inclus par le Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME), 84% (42) étaient âgés de plus de 75 ans et 16% (8) étaient âgés de 65 à 74 ans et polypathologiques. Le nombre moyen de molécules prescrites était de 7,5. Dans 62% (31) des prescriptions, un antidépresseur était retrouvé, de même que pour les neuroleptiques. Une benzodiazépine ou apparenté était retrouvée dans 78% (39) des prescriptions.

### Antidépresseurs

Aucune prescription d'antidépresseur non recommandée chez le sujet âgé n'a été retrouvée.

### Neuroleptiques

9,7% (3/31) des prescriptions de neuroleptiques étaient inappropriées car ces derniers étaient prescrits dans le cadre d'une insomnie.

### Benzodiazépines et apparentés

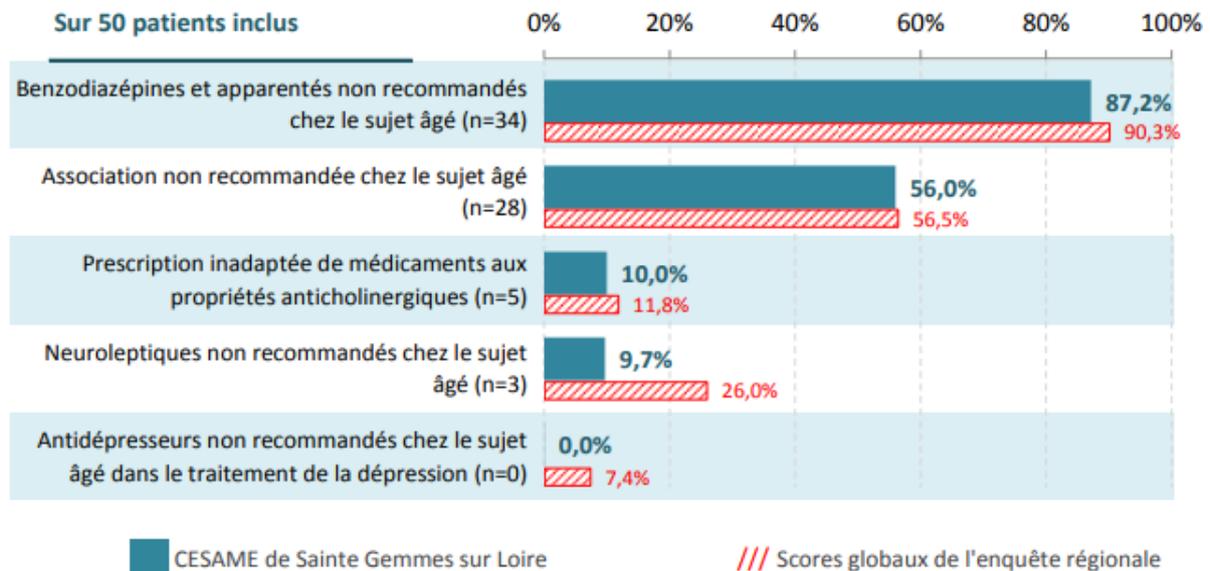
87,2% (34/39) des prescriptions de benzodiazépines étaient inappropriées. Les causes étaient diverses : traitement prolongé de plus de 4 semaines dans 74,4% (29/39) des cas, posologie non diminuée progressivement après 2 semaines de traitement dans 70,6% des cas (24/34) ou encore dose de benzodiazépine ou apparenté à demi-vie courte supérieure à la moitié de la dose administrée chez l'adulte jeune dans 43,2% des cas (16/37).

### Médicaments aux propriétés anticholinergiques

Concernant les médicaments aux propriétés anticholinergiques, 10% (5/50) des patients avaient une prescription non recommandée. En présence d'une démence ou d'un syndrome confusionnel, 14,3% (2/14) des patients avaient une prescription d'un médicament anticholinergique. L'Hydroxyzine, antihistaminique H1, était retrouvé chez 10% des patients (5/50).

### Associations non recommandées chez le sujet âgé

Enfin, 56% (28/50) des prescriptions présentaient une association de psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique.



*Figure 9 : Synthèse des résultats du CESAME et comparaison aux résultats régionaux (OMEDIT/Qualirel santé)*

#### **c. Focus sur un établissement MCO avec activité de psychiatrie : le CHU de Nantes**

49 patients ont été inclus par le CHU de Nantes, parmi lesquels 19 (39%) de plus de 75 ans et 30 (61%) âgés de 65 à 74 ans et polypathologiques. Le nombre moyen de molécules prescrites était de 8,3. 67% (33) des prescriptions présentaient un antidépresseur, 69% (34) un neuroleptique et 76% (37) une benzodiazépine ou apparenté.

#### Antidépresseurs

9,1% (3/33) des prescriptions d'antidépresseurs étaient inappropriées avec comme principale recommandation non suivie la prescription d'un ISRS en présence d'une hyponatrémie récente ou concomitante.

### Neuroleptiques

23,5% (8/34) des prescriptions de neuroleptiques étaient non conformes aux recommandations. Chez 30,8% (4/13) des patients sous phénothiaziniques, ceux-ci étaient prescrits en première intention. 11,8% (4/34) des prescriptions de neuroleptiques étaient indiquées pour une insomnie et 8,8% (3/34) des prescriptions présentaient un médicament à effet anticholinergique en traitement des effets extra-pyramidaux induits par un neuroleptique.

### Benzodiazépines et apparentés

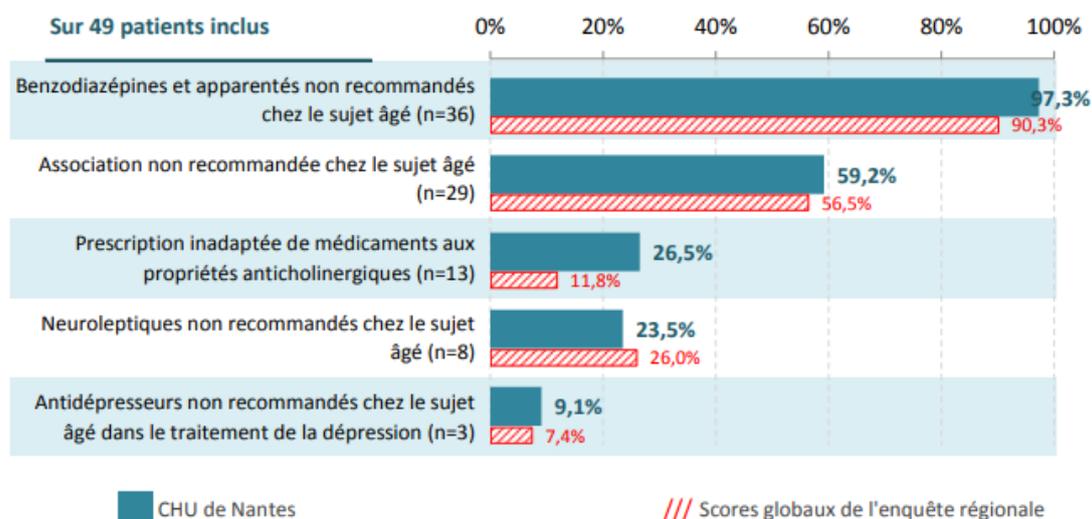
97,3% (36/39) des prescriptions de benzodiazépines et apparentés étaient inappropriées. Dans 82,9% des cas (29/35), la posologie n'était pas diminuée progressivement alors que le traitement était de plus de 2 semaines. Dans 51,4% des cas (19/37), les benzodiazépines étaient prescrites sur une durée prolongée de plus de 4 semaines. La dose était supérieure à la moitié de celle proposée à un adulte jeune dans 39,1% des cas (9/23). Enfin, dans 56,8% (21/37) des cas, on retrouvait la prescription d'une benzodiazépine à demi-vie longue.

### Médicaments aux propriétés anticholinergiques

26,5% (13/49) des prescriptions étaient non conformes avec la prescription d'Hydroxyzine dans 12,2% (6/49) des cas et la prescription de plus de 2 psychotropes à effets anticholinergiques dans 14,3% (7/49) des cas. La principale non-recommandation retrouvée était la prescription d'un médicament aux propriétés anticholinergiques en cas de démence ou de syndrome confusionnel (66,7%, 2/3).

### Associations non recommandées chez le sujet âgé

Enfin, 59,2% (29/49) des prescriptions analysées présentaient une association d'au moins 2 psychotropes de la même classe.



*Figure 10 : Synthèse des résultats du CHU de Nantes et comparaison aux résultats régionaux (OMEDIT/Qualirel santé)*

#### 4) Discussion

L'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est un enjeu de santé publique majeur. Des listes de PPI et d'alternatives thérapeutiques pour aider à une meilleure prescription sont proposées par les professionnels de la gériatrie, or, ces listes sont souvent méconnues des prescripteurs d'autres spécialités. Les psychotropes sont largement retrouvés dans leurs contenus car il s'agit d'une classe à fort risque iatrogène.

En région Pays de la Loire, certains pharmaciens exerçant en établissement de santé mentale, membres du groupe de travail « Santé mentale » de l'OMEDIT Pays de la Loire sensibilisent régulièrement leurs prescripteurs aux recommandations de prescription chez le sujet âgé. Cependant, les pratiques de prescription sont difficiles à faire évoluer.

C'est dans ce contexte que cette étude régionale a été mise en place dans les établissements avec activité de psychiatrie de la région, avec pour objectifs la réalisation d'un état des lieux des PPI de psychotropes chez le sujet âgé et la sensibilisation des professionnels de santé sur cette problématique.

Pour permettre l'état des lieux, une grille créée par le groupe de travail « Santé mentale » de l'OMEDIT, à partir de 2 référentiels de PPI adaptés à la pratique française : la liste de Laroche (31) et les critères STOPP/START v2 adaptés à la langue française (30), a été utilisée. Cette grille ciblait uniquement les psychotropes et a été relue par un gériatre.

L'analyse des données s'est faite sur l'ordonnance à 48h d'hospitalisation. Les patients arrivent souvent en situation de crise et le groupe de travail a considéré qu'il s'agissait du délai optimal pour permettre la réévaluation complète des traitements par un psychiatre.

Il s'agit d'une étude en vie réelle, menée chez des personnes de plus de 75 ans ou âgées de 65 à 74 ans et polypathologiques. Une sélection de 50 patients par établissement, tirés au sort parmi les patients répondants aux critères d'inclusion, semble être représentative de la pratique courante de chaque établissement. L'étude a été menée dans 7 établissements de la région Pays de la Loire, qui représentent 62% des lits de psychiatrie de la région. Cet échantillon d'établissements est donc très représentatif de la pratique régionale. De plus, la cohorte totale de 347 patients permet de rendre robustes les résultats obtenus.

Les patients inclus dans l'étude étaient polymédiqués avec une moyenne de 8,7 +/- 3,5 molécules par patient, ce qui est cohérent avec les profils de patients psychiatriques retrouvés dans la littérature. En effet, être atteint d'une pathologie psychiatrique semble être un facteur de risque de polymédication (108).

La répartition des classes médicamenteuses par patient est également cohérente avec la littérature : 80% des patients sous BZD, 60% sous NL et 67% sous ATD.

#### Prescriptions inappropriées de benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines sont la classe avec le plus de PPI retrouvées. Ces PPI concernent le choix de la molécule, la posologie ou encore la durée de traitement.

Concernant la première problématique, les molécules à demi-vies longues sont fréquemment prescrites alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques à demi-vies courtes, recommandées par la HAS. Les posologies ne suivent que rarement les recommandations de diminution de doses de moitié alors qu'il s'agit là aussi des recommandations. Une durée prolongée de plus de 4 semaines de benzodiazépines ou apparentés augmente le risque de dépendance au traitement et rend plus

difficile son arrêt. Un effet rebond à l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine peut avoir lieu, se manifestant par la réapparition de symptômes qui étaient absents ou contrôlés. Le risque d'apparition d'un effet rebond est d'autant plus élevé lorsque la dose n'est pas diminuée progressivement après 2 semaines. Il rend l'arrêt de la consommation de benzodiazépines encore plus difficile (109). Enfin, le risque iatrogène associé à l'utilisation des benzodiazépines est extrêmement important. Il se traduit par un risque de confusion et de chutes augmenté, pouvant amener à des hospitalisations pour fractures du col du fémur par exemple (85).

#### Prescriptions inappropriées de neuroleptiques

26% des prescriptions de neuroleptiques étaient dites non conformes. La prescription d'un neuroleptique phénothiazinique en première intention a été fréquemment retrouvée, or il existe des alternatives. Il s'agit probablement de prescriptions anciennes et non réévaluées devant l'efficacité du traitement. Les recommandations générales sont de prescrire un neuroleptique atypique en première intention.

Une sensibilisation des professionnels est à faire concernant la prescription de neuroleptiques chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy. En effet, le risque d'interaction médicamenteuse rendant le traitement antiparkinsonien inefficace est élevé (110).

#### Prescriptions inappropriées d'antidépresseurs

7,4% des prescriptions d'antidépresseurs sont inappropriées selon les recommandations existantes. Les antidépresseurs imipraminiques ne doivent plus être prescrits en première intention devant la présence d'alternatives moins à risque chez le sujet âgé. Il s'agit là aussi probablement de traitements instaurés depuis longtemps et non modifiés car efficaces. Les ISRS ou IRSNa doivent être utilisés en première intention. Concernant la prescription d'un ISRS en présence d'une hyponatrémie récente ou concomitante, cette PPI est le reflet du manque de suivi biologique des traitements. Une sensibilisation des prescripteurs doit également se faire sur ce point.

#### Prescriptions inappropriées de médicaments anticholinergiques

11,8% des prescriptions ont été considérées inappropriées. L'enjeu ici est l'utilisation d'alternatives à moindre charge anticholinergique. Les médicaments anticholinergiques sont des molécules à fort risque iatrogène, avec des risques de constipation, glaucome, rétention urinaire augmentant le risque de confusion du sujet âgé. La prescription d'un traitement visant à prendre en charge des

symptômes anticholinergiques est fréquente, or, la première intention serait de réévaluer la charge anticholinergique de l'ensemble de la prescription.

### Associations de psychotropes

Enfin, les associations de psychotropes d'une même classe sont fréquentes malgré leur non-recommandation. Les associations de psychotropes semblent peu étudiées dans la littérature même si on les retrouve citées dans une étude néerlandaise (104). Elles majorent le risque d'apparition d'un effet indésirable et donc l'iatrogénie médicamenteuse. Une optimisation de la monothérapie doit être préférée avant d'envisager une bithérapie.

Cette étude régionale a mis en évidence des variations entre les établissements. Elles sont le reflet de divergence dans les pratiques de prescriptions mais également dans la sensibilisation réalisée auprès des professionnels de santé sur les prescriptions potentiellement inappropriées. Par exemple, des audits sont fréquemment menés par la pharmacie à usage intérieur du CESAME au sein de son établissement. Ils peuvent peut-être expliquer les résultats retrouvés, meilleurs que la moyenne régionale.

Au total, un grand nombre de PPI a été relevé, dont certaines avec des alternatives relativement faciles à mettre en place. L'intérêt de cette étude était d'objectiver les pratiques régionales afin de mettre en place un plan d'actions pour sensibiliser les prescripteurs aux PPI. Ce plan d'actions régional a été pensé ensuite par le groupe de travail « Santé mentale » de l'OMEDIT. On y retrouve notamment les actions suivantes (111):

- Concernant les benzodiazépines :
  - o Rappel des règles de bonne pratique de prescription auprès des prescripteurs : molécule à demi-vie courte, à une posologie maximale équivalente à la moitié de la posologie proposée chez l'adulte jeune, traitement limité à 4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques.
  - o Travail régional avec le groupe « Santé mentale » sur une fiche à destination des patients permettant de les sensibiliser au fait que le traitement doit être le plus court possible et encourager le patient à des alternatives non médicamenteuses pour aider dans ses troubles du sommeil ou son anxiété (ex : sophrologie, relaxation, rituel d'endormissement, etc).

- Concernant les médicaments anticholinergiques :
  - Fiche à destination des prescripteurs sur le risque iatrogène lié aux médicaments anticholinergiques.
  - Mise à disposition d'un calculateur de la charge anticholinergique d'une prescription basée sur 2 échelles (ACB et CIA)
  - A venir : campagne régionale d'évaluation de la charge anticholinergique des prescriptions et impact clinique.

Néanmoins, la principale limite de ce travail est l'absence de prise en compte de la pertinence clinique de la prescription. La pertinence clinique pourrait être définie comme l'apport d'un soin ou traitement approprié, strictement nécessaire et choisi parmi d'autres thérapeutiques comme étant le plus vraisemblablement à même de produire les résultats attendus pour un patient donné (112).

En effet, certaines PPI peuvent être justifiées cliniquement par rapport à des échecs thérapeutiques du patient (ex : monothérapie non efficace à dose maximale donc passage à une bithérapie), à sa pathologie (ex : benzodiazépines prescrites au long court devant une anxiété majeure non contrôlée), etc. Dans ces cas particuliers, le regard d'un psychiatre semble intéressant pour la revue des données.

Dans l'étude suivante, l'objectif sera donc d'évaluer la pertinence clinique de ces prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes chez le sujet âgé.

### III- ETUDE 2 : ETUDE DE LA PERTINENCE CLINIQUE DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES CHEZ LE SUJET ÂGE HOSPITALISÉ EN PSYCHIATRIE AU CHU DE NANTES

#### 1) Contexte

Comme vu précédemment, la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie atteint des chiffres importants. Ces résultats sont obtenus en comparaison aux recommandations de bonnes pratiques de prescription chez le sujet âgé. Celles-ci sont établies à partir de données théoriques mais de manière générale, la littérature montre qu'elles ne sont pas toujours adaptées à la réalité. C'est le cas par exemple de l'étude de Cooper et al. sur la non-observance des recommandations de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge du diabète de type 2 par les médecins généralistes (113). L'étude met en évidence que les recommandations de bonnes pratiques sont souvent méconnues ou qu'elles n'ont pas une forme adaptée à la pratique réelle du médecin. L'observance du patient et les interactions avec son médecin entrent également en jeu, avec une part importante de médecins qui réalisent leur prescription selon le comportement de leur patient plutôt que le suivi des recommandations. Cette étude n'est qu'un exemple mais montre qu'il peut y avoir un écart entre l'application des recommandations de bonnes pratiques et la réalité. Cette question se pose tout particulièrement dans une population avec des antécédents psychiatriques, pour laquelle l'adhésion du patient à sa prise en charge thérapeutique est une question importante.

Si, par exemple, les critères de Beers ont été établis par une équipe pluridisciplinaire professionnelle de la gériatrie, dont un spécialiste de la santé mentale de la personne âgée (28), nous nous demandons si ces recommandations sont applicables dans une population souffrant d'affections psychiatriques aiguës.

L'objectif de cette étude monocentrique rétrospective observationnelle est donc d'étudier la pertinence clinique des prescriptions de psychotropes indiquées comme potentiellement inappropriées selon les recommandations de bonnes pratiques, chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie au CHU de Nantes.

Les objectifs secondaires sont multiples : élaborer un état des lieux descriptif de la population étudiée, de ses comorbidités, identifier de nouvelles problématiques liées à la prescription, réfléchir sur les critères de PPI à appliquer dans ce contexte ainsi que sur les progrès possibles dans le remplissage des dossiers médicaux des patients. L'un des objectifs secondaires est également la description et le dépistage des actions préventives potentielles pouvant améliorer la prise en charge des patients.

## **2) Méthodologie**

### **a. Population étudiée**

Les patients concernés par l'étude sont les patients de plus de 75 ans ou de 65 à 74 ans polypathologiques (au moins 3 pathologies chroniques) en hospitalisation complète dans l'un des services de psychiatrie du CHU de Nantes.

Une liste des patients de plus de 65 ans hospitalisés dans un des services de psychiatrie du CHU de Nantes entre janvier 2020 et novembre 2021 pendant plus de 48h a été demandée au département d'information médicale du CHU de Nantes. Cette liste était dans un ordre aléatoire. A partir de celle-ci, les doublons d'identifiants patients ont été supprimés et une sélection des patients avec une prescription potentiellement inappropriée a été réalisée à l'aide de la grille établie par l'OMEDIT Pays de la Loire (Annexe 6), modifiée suite à l'expertise psychiatre-interne en pharmacie. Elle comportait effectivement quelques items supplémentaires tels que : la recherche d'un syndrome métabolique ou d'un risque d'apparition de syndrome métabolique, la prescription d'un médicament à fort risque d'interaction médicamenteuse, la présence d'un QT long ainsi que la prescription de Cyamémazine (Tercian®). Les médicaments considérés à fort risque d'interaction médicamenteuse dans notre étude étaient les médicaments à marge thérapeutique étroite ainsi que les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques forts. La liste des médicaments anticholinergiques a été étoffée avec l'ajout de la Paroxétine, de la Quétiapine, de l'Olanzapine et de la Loxapine. Au final, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont les suivants:

### Critères d'inclusion

- Patients de plus de 75 ans ou patients de 65 à 74 ans et avec au moins 3 pathologies chroniques ;
- Patients en hospitalisation complète pendant au moins 48h (temps nécessaire à la réévaluation du traitement par le clinicien et dans le délai de 72h recommandé pour appliquer les critères STOPP/START) ;
- Patients hospitalisés entre janvier 2020 et novembre 2021 ;
- Patients dont la prescription médicamenteuse a été validée par un psychiatre de l'établissement ;
- Patients dont la prescription de psychotropes comporte un ou plusieurs critères la rendant potentiellement inappropriée selon la grille modifiée de l'OMEDIT Pays de la Loire (Annexe 6).

### Critères de non-inclusion

- Patients de 65 à 74 ans non polyopathologiques (moins de 3 pathologies chroniques) ;
- Patients hospitalisés en hospitalisation de jour ;
- Patients dont la prescription de psychotropes ne répond pas aux critères la rendant potentiellement inappropriée selon la grille modifiée de l'OMEDIT Pays de la Loire (Annexe 6) ;
- Patients hospitalisés pendant moins de 48h.

#### **b. Outil de mesure : la grille d'audit**

La grille d'audit a été établie à partir des résultats obtenus grâce à l'étude 1. Elle est présentée dans l'Annexe 7.

La première partie de cette grille regroupe des données permettant d'établir d'une part un état des lieux socio-démographique de notre population : âge, sexe, polypathologie, pathologies et comorbidités psychiatriques et leurs classifications CIM-10 et d'autre part la description de la prescription : nombre de molécules toutes classes confondues, nombres de traitements psychotropes de fond, à visée symptomatique et de chaque classe étudiée (antidépresseurs,

benzodiazépines à demi-vie longue, benzodiazépines à demi-vie courte, neuroleptiques classiques, neuroleptiques atypiques).

Un traitement de fond est un traitement prescrit sur le long terme afin d'éviter une rechute de la pathologie chronique traitée, par opposition au traitement symptomatique qui prend en charge sur un court terme une période de crise.

Nous nous sommes également intéressés au profil de résistance des patients par rapport à leur traitement psychotrope en créant 3 catégories :

- Non résistants pour les patients pour lesquels moins de 2 lignes de traitements ont été testées ;
- Résistants si plus de 2 lignes de traitements ont été mises en place ;
- Ultrarésistants si ce chiffre était supérieur à 4.

Enfin, la suite de la grille a été établie en fonction des prescriptions potentiellement inappropriées retrouvées chez nos patients et divisées en 4 grandes classes :

- PPI d'antidépresseurs et association d'un ou plusieurs antidépresseurs ;
- PPI de neuroleptiques et association d'un ou plusieurs neuroleptiques ;
- PPI de benzodiazépines ;
- PPI concernant les traitements anticholinergiques.

A chaque classe de PPI correspondait une grille d'étude séparée en sous-classes de PPI, qui étaient celles retrouvées dans les résultats de l'étude 1.

Pour chaque sous-classe de PPI, des précisions, des éléments de justification ou au contraire rendant la prescription réellement inappropriée étaient recherchés et tracés. Ces éléments ont été établis selon la pratique clinique de psychiatres spécialisés en psychiatrie de la personne âgée (PPA) intervenant dans l'étude après plusieurs discussions avec les pharmaciens.

Des items sur la possibilité et la recherche d'alternatives non médicamenteuses ont été ajoutés.

La pertinence clinique selon le psychiatre qui a rempli le tableau était notée de 0 (aucun élément pertinent) à 2 (prescription pertinente) et une case permettait d'inscrire en commentaires les éléments importants relevés. La note de 1 sur 2 correspondait à une prescription pour laquelle des éléments de justification étaient retrouvés mais insuffisants pour expliquer l'ensemble des PPI.

### **c. Procédure de recueil de données**

L'ordonnance à 48h d'hospitalisation en psychiatrie du patient était l'outil initial de sélection des patients dans notre étude, afin d'être dans les mêmes conditions que la première étude. Le recueil des données a été réalisé par un binôme pharmacien-psychiatre. Le pharmacien recueillait les données permettant l'état des lieux socio-démographique et la description des prescriptions. Il a effectué la sélection des patients dans l'étude 2 selon la grille modifiée de l'OMEDIT et prérempli les onglets propres à chaque PPI. Le psychiatre s'intéressait au profil clinique et psychiatrique du patient. Il recherchait les possibles justifications de PPI et analysait la prise en charge du patient selon son dossier informatisé. La grille de recueil a donc été complétée au regard des éléments retrouvés sur la prescription et dans le dossier patient.

Les données ont été collectées dans un tableau Excel, hébergé sur un serveur sécurisé du CHU, avec un accès restreint.

### **d. Analyse statistique**

S'agissant d'une étude exploratoire descriptive, non interventionnelle, non comparative et sans hypothèse *a priori*, il n'était pas possible de calculer un nombre de patients à inclure. Un échantillon de convenance de minimum 30 patients était souhaité. Le recrutement a été exhaustif : l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans l'étude.

L'analyse statistique a été réalisée par les responsables du protocole. Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et pourcentages de chaque modalité, et les variables quantitatives par des moyennes et écart-types.

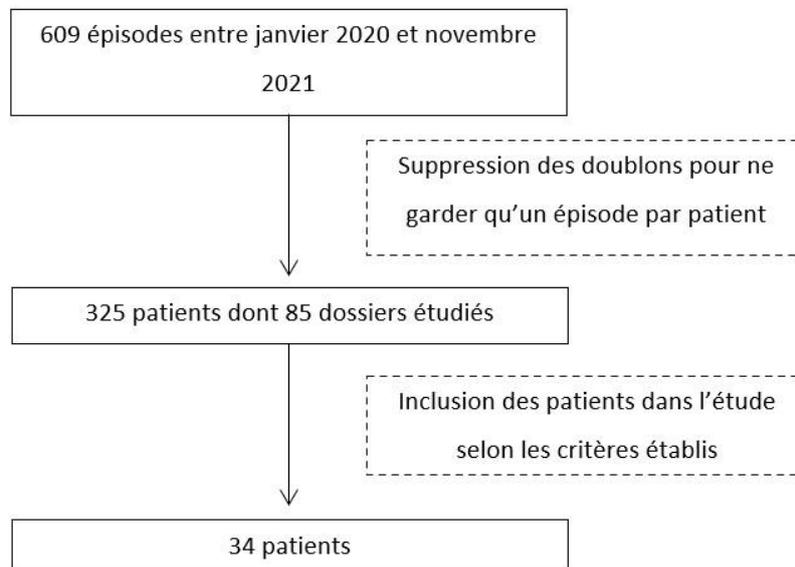
### **e. Aspects éthiques**

Notre travail a été soumis à une validation éthique par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). Les données ont été anonymisées.

Un accord écrit n'est pas nécessaire pour une étude rétrospective classée hors loi Jardé. Chaque patient admis au CHU de Nantes se prononçant en amont sur sa non-opposition à l'utilisation des données médicales à visée de recherche.

### 3) Résultats

#### a. Données socio-démographiques



*Figure 11 : Inclusion des patients dans notre étude*

Au total, 34 patients ont été inclus dans notre étude (Figure 11). L'âge moyen était de 75,5 ans (+/- 5,6). 73,5% étaient des femmes, 26,5% étaient des hommes. Une polypathologie, définie par la présence d'au moins 3 pathologies chroniques, était retrouvée chez 28 patients, soit dans 82,4% des cas.

Pour 97,1% de notre population (n=33), un trouble psychiatrique caractérisé était retrouvé. Les plus fréquents étaient des épisodes dépressifs (F32 selon la classification CIM-10, n=15, 45,5%), des troubles dépressifs récurrents (F33, n=5, 15,2%) ou des troubles affectifs bipolaires (F31, n=8, 24,2%). Les autres patients avaient comme diagnostic une schizophrénie (F20, n=3, 9,1%), des troubles schizoaffectifs (F25, n=1, 3,0%) et des troubles psychotiques autres, non organiques (F28, n=1, 3,0%).

Concernant la prise en charge médicamenteuse des patients, le nombre total moyen de médicaments par patient était de 7,9 (+/- 3,6) dont en moyenne 2,8 (+/- 1,1) psychotropes. Le tableau 1 présente la répartition des patients selon les différentes classes de psychotropes.

	Nombre	%
<b>Patients sous antidépresseur</b>	21	61,8
<b>Patients sous neuroleptique</b>	29	85,3
<i>Dont neuroleptiques classiques</i>	13	44,8
<i>Dont neuroleptiques atypiques</i>	16	55,2
<b>Patients sous benzodiazépines et apparentés</b>	29	85,3
<i>Dont BZD à longue demi-vie</i>	9	31,0
<i>Dont BZD à courte demi-vie</i>	20	69,0

Tableau 1 : Nombre de patients pour chaque classe de psychotropes prescrite (n = 34)

Le nombre moyen de traitements psychotropes de fond par patient était de 1,6 (+/- 0,9) et le nombre moyen de traitements à visée symptomatique par patient était de 1,3 (+/- 0,7). Pour 6 patients (17,9%), le ratio du nombre de traitements symptomatiques sur le nombre de traitements de fond était supérieur à 1.

Le profil de résistance des patients a été étudié pour 23 patients : 10 patients (43,5%) étaient considérés non résistants, 11 patients (47,8%) étaient résistants et 2 patients (8,7%) étaient ultrarésistants selon les définitions présentées auparavant.

#### **b. Description globale des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) retrouvées**

70 classes de prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes ont été relevées avec 125 PPI au total. Le nombre moyen de classe de PPI par patient était de 2,1 (+/- 0,8). Le tableau 2 présente la répartition des PPI et des patients selon les différentes classes.

	Nombre de patients concernés	Nombre de PPI	% des PPI	% des patients
PPI Benzodiazépines	26	63	50,4	76,5
PPI Neuroleptiques	19	32	25,6	55,9
PPI Antidépresseurs	13	15	12,0	38,2
PPI Médicaments à propriétés anticholinergiques	12	15	12,0	35,3

*Tableau 2 : Répartition des PPI (n = 125) et des patients par classes de psychotropes*

Dix patients (29,4%) avaient une seule classe de PPI tandis que 12 (35,3%) en avaient soit 2, soit 3 relevées dans leur prise en charge médicamenteuse.

Concernant les alternatives non médicamenteuses, elles étaient indiquées pour 15 patients (44,1%) et ont été mises en place chez 12 patients (35,3%).

Enfin, selon la notation établie précédemment, la pertinence clinique des prises en charge médicamenteuses contenant une prescription potentiellement inappropriée était notée 2 sur 2 pour 58,8% des ordonnances (n=20), 1 sur 2 pour 32,4% des cas (n=11) et 0 sur 2 pour 8,8% des patients (n=3).

### **c. Vulnérabilité des patients inclus**

Concernant la vulnérabilité des patients inclus, elle reposait principalement sur les facteurs de risque et les pathologies cardio-vasculaires. Celles-ci ont été retrouvées chez 32 patients (94,1%) avec notamment l'hypertension artérielle diagnostiquée et traitée chez 24 patients (70,6%). Les facteurs de risque étaient entre autres la présence d'une dyslipidémie (n=11, 32,4%) ou d'un diabète (n=11, 32,4%). L'obésité, des artériopathies des membres inférieurs ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux étaient également retrouvés. Le nombre moyen de facteurs de risque cardio-vasculaires par patient était de 2,3 +/- 1,2. Un syndrome du QT long a été retrouvé chez 3 patients (8,8%).

Au niveau neurologique, 11 patients avaient des antécédents de chutes dans les 6 mois (32,4%). Huit patients (23,5%) présentaient des troubles extra-pyramidaux et 12 (35,3%), des pathologies

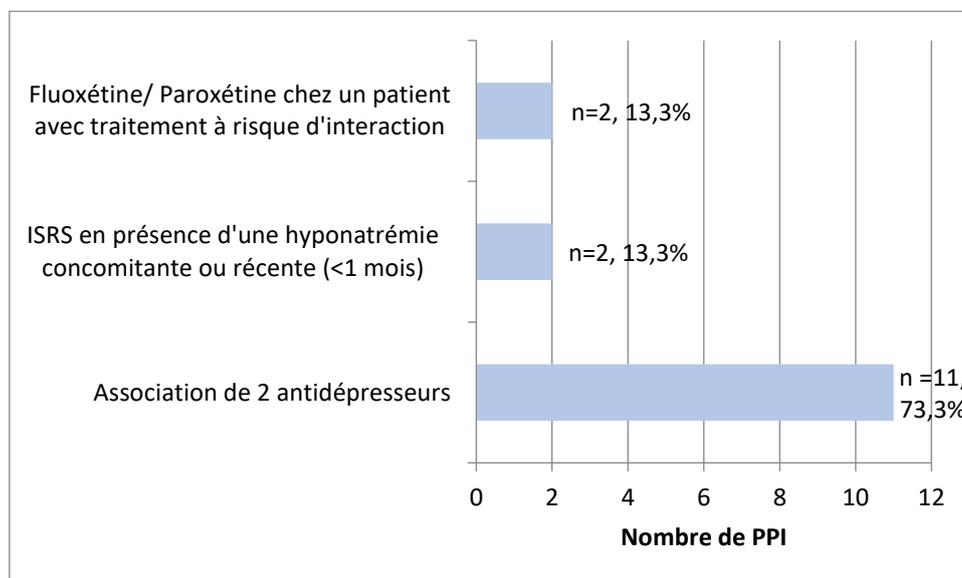
neurologiques associées à leur pathologie psychiatrique. Une maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy étaient retrouvées chez 2 patients (5,9%) et 4 patients (11,8%) présentaient un trouble neurocognitif majeur avéré autre. Sur les 34 patients, 15 (44,1%) avaient bénéficié d'un dépistage cognitif minimal et pour 3 des patients restants, il était prévu. Quatorze patients (41,2%) étaient algiques.

Une hyponatrémie concomitante ou datant de moins d'un mois de l'hospitalisation était retrouvée chez 3 patients (8,8%). Six patients (20,6%) étaient insuffisants rénaux avec une posologie de psychotropes adaptée pour 4 d'entre eux (66,7%). Un élément biologique pertinent pour le traitement en place était manquant dans 5 dossiers de patients (14,7%).

Enfin, sept patients (20,6%) étaient insuffisants respiratoires aigus ou chroniques.

#### d. Prescriptions potentiellement inappropriées d'antidépresseurs

Treize prises en charge médicamenteuses contenaient une ou plusieurs PPI qui concernaient un antidépresseur. Les PPI sont décrites dans la Figure 12. Au total, 15 PPI ont été relevées pour cette classe thérapeutique.



*Figure 12 : Description des PPI (n = 15) de la classe des antidépresseurs*

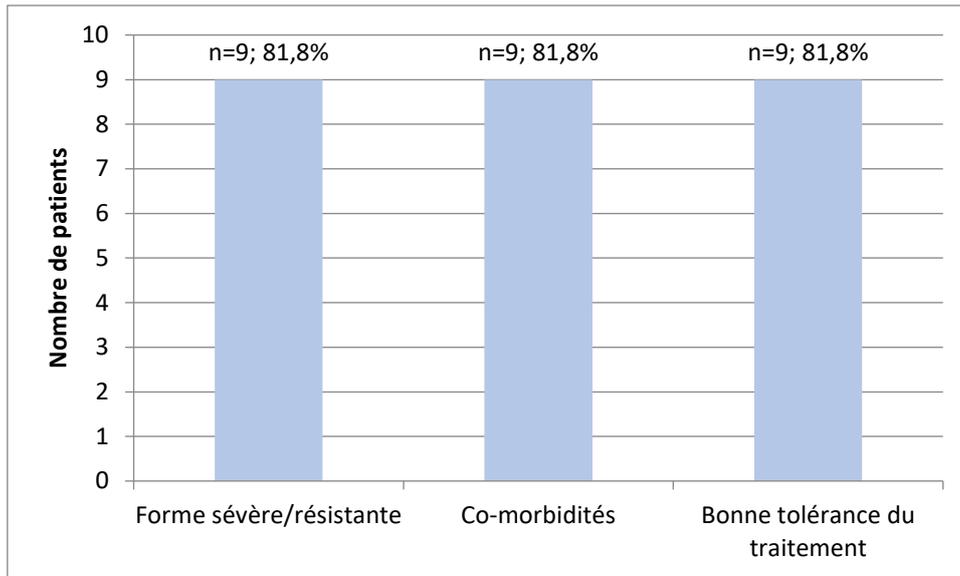
Aucune prescription d'un antidépresseur imipraminique en première intention n'a été repérée. L'Escitalopram et le Citalopram n'ont pas été retrouvés prescrits chez des patients avec un syndrome du QT long.

Le tableau 3 détaille les associations d'antidépresseurs retrouvées dans les prescriptions des patients de l'étude.

	<b>Nombre</b>	<b>% des associations</b>
<b>IRSNa + Mirtazapine/Miansérine à pleines doses</b>	3	27,3
<b>IRSNa+ Mirtazapine/Miansérine à doses intermédiaires</b>	5	45,5
<b>ISRS+ Mirtazapine/Miansérine à pleines doses</b>	0	0
<b>ISRS+ Mirtazapine/Miansérine à doses intermédiaires</b>	2	18,2
<b>ISRS + IRSNa</b>	1	9,1

*Tableau 3 : Détail des associations d'antidépresseurs retrouvées (n = 11)*

Des éléments de justification ont été recherchés chez ces 11 patients et sont résumés dans la Figure 13.

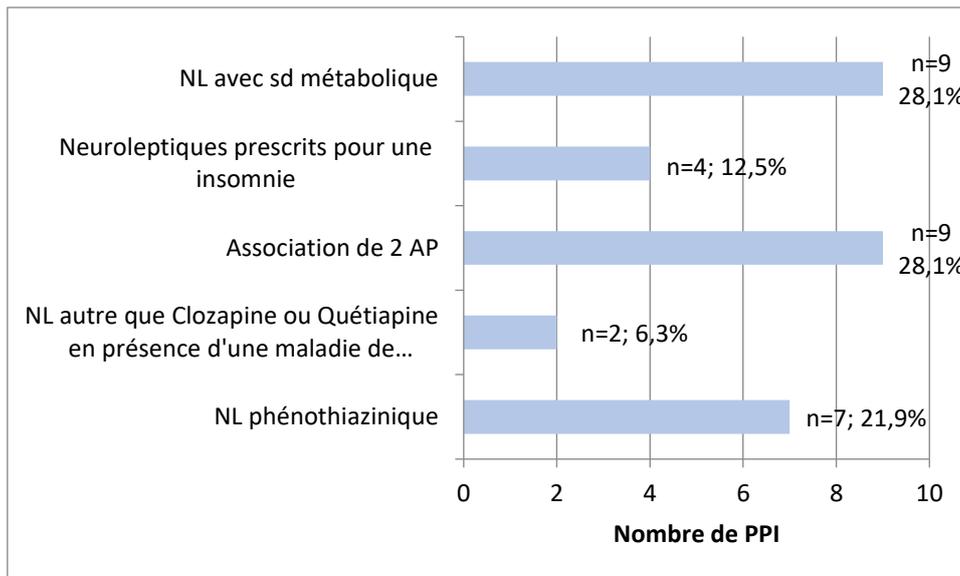


*Figure 13 : Eléments de justification recherchés afin d'étudier la pertinence clinique des associations d'antidépresseurs retrouvés (n = 11)*

Un patient sous une association ISRS + Mirtazapine pleine dose ne présentait pas de forme sévère de la maladie, ni de comorbidités mais sa tolérance aux traitements était bonne. Une association de molécules prescrites à doses intermédiaires était retrouvée chez un patient non résistant et avec une tolérance correcte du traitement. Les 2 patients avec une mauvaise tolérance aux traitements présentaient des formes sévères ou résistantes de la dépression ainsi que des comorbidités psychiatriques. Les antidépresseurs associés pour ces 2 patients étaient un ISRS et de la Mirtazapine prescrits à doses intermédiaires.

#### **e. Prescriptions potentiellement inappropriées de neuroleptiques**

Trente-deux prescriptions potentiellement inappropriées de neuroleptiques ont été retrouvées dans 19 prescriptions médicamenteuses. Celles-ci sont détaillées dans la Figure 14.



*Figure 14 : Description des PPI (n = 32) de la classe des neuroleptiques*

Une dernière prescription potentiellement inappropriée de psychotropes était la prescription chez un patient d'un médicament anticholinergique dans le cadre d'un syndrome extrapyramidal sans supervision d'un neurologue, sans essai de diminution ou justification du maintien du neuroleptique impliqué.

Parmi les 9 prescriptions de neuroleptiques chez des patients à risque ou avec un syndrome métabolique, 4 (44,4%) correspondaient à un neuroleptique considéré adapté dans ce cas car moins à risque de provoquer ou aggraver un syndrome métabolique: l'Aripiprazole ou l'Amisulpride par exemple.

Parmi les 2 patients concernés par la prescription d'un neuroleptique autre que la Clozapine ou la Quétiapine en présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy, un d'eux présentait des prodromes sans que la démence à corps de Lewy ne soit évoquée et que la prescription ne soit réévaluée. Dans le second cas, il s'agissait d'un patient présentant un risque suicidaire élevé pouvant justifier ce traitement.

Chez 2 patients avec une prescription d'un neuroleptique phénothiazinique, il s'agissait d'une prescription de première intention. La prescription était jugée pertinente pour un seul patient du fait

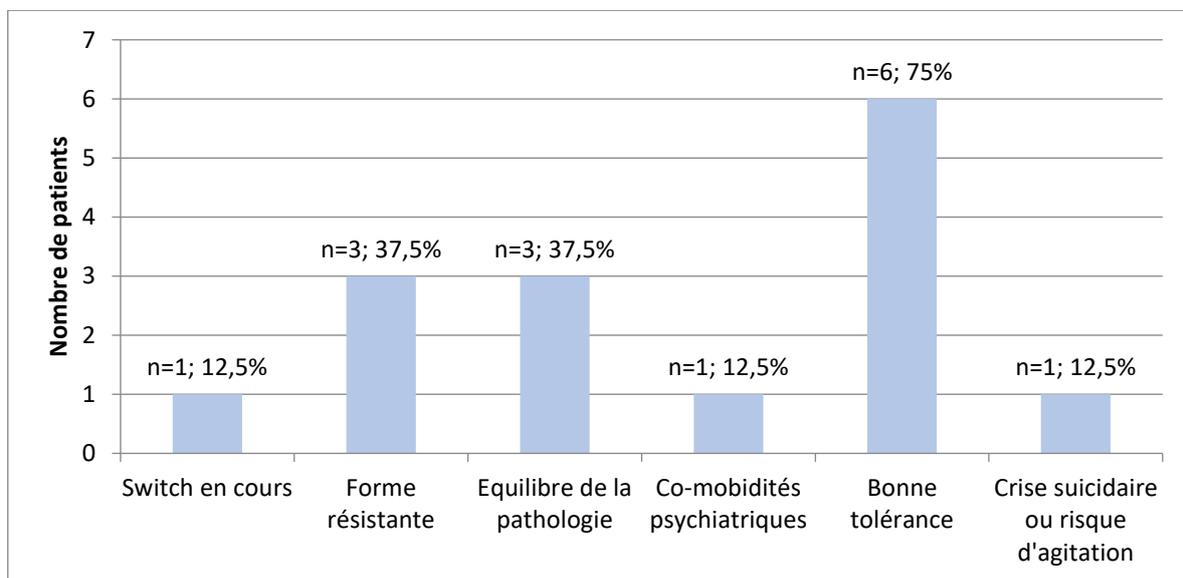
de troubles importants du comportement dont l'origine était une démence fronto-temporale suivie étroitement par le neurologue.

Le tableau 4 décrit les différentes associations de neuroleptiques retrouvées (n = 9).

	Nombre	% des associations
<b>1 APA + 1 AP</b>	8	88,9
<b>2 AP dont Loxapine en occasionnel</b>	1	11,1%
<b>2 APA</b>	0	0

*Tableau 4 : Détail des associations de neuroleptiques (n = 9)*

Parmi les associations d'un antipsychotique atypique et d'un classique (n=8), plusieurs facteurs de justification ont été recherchés et sont détaillés dans la Figure 15.



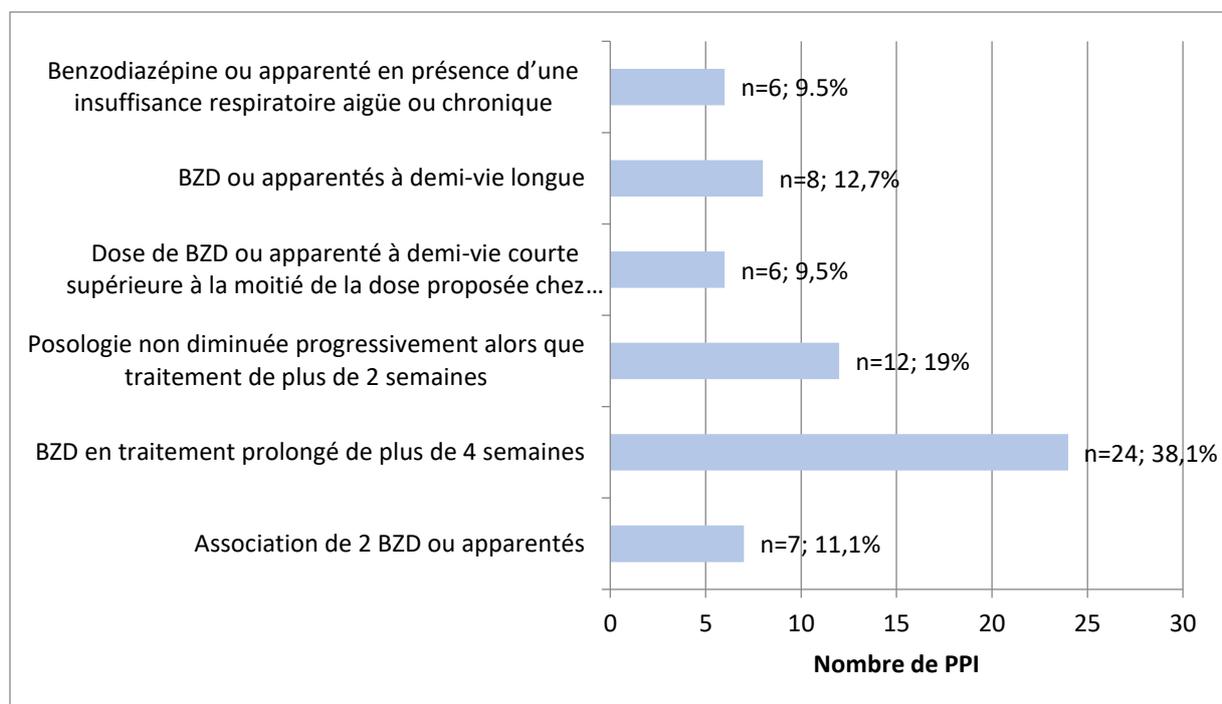
*Figure 15: Eléments de justification recherchés afin d'étudier la pertinence clinique des associations d'antipsychotiques retrouvées (n = 8)*

Le switch en cours concernait un patient pour lequel la Cyamémazine était modifiée vers la Quétiapine même si la pathologie était équilibrée. Les 3 patients présentant une forme résistante de leur psychose n'étaient pas équilibrés malgré l'association de neuroleptiques. Deux patients n'étaient pas équilibrés par l'association d'antipsychotiques malgré une forme non résistante de la pathologie. Leur tolérance aux traitements était bonne.

Le patient sous l'association de 2 antipsychotiques classiques dont la Loxapine en occasionnel présentait des comorbidités psychiatriques à type de troubles anxieux et une bonne tolérance aux traitements.

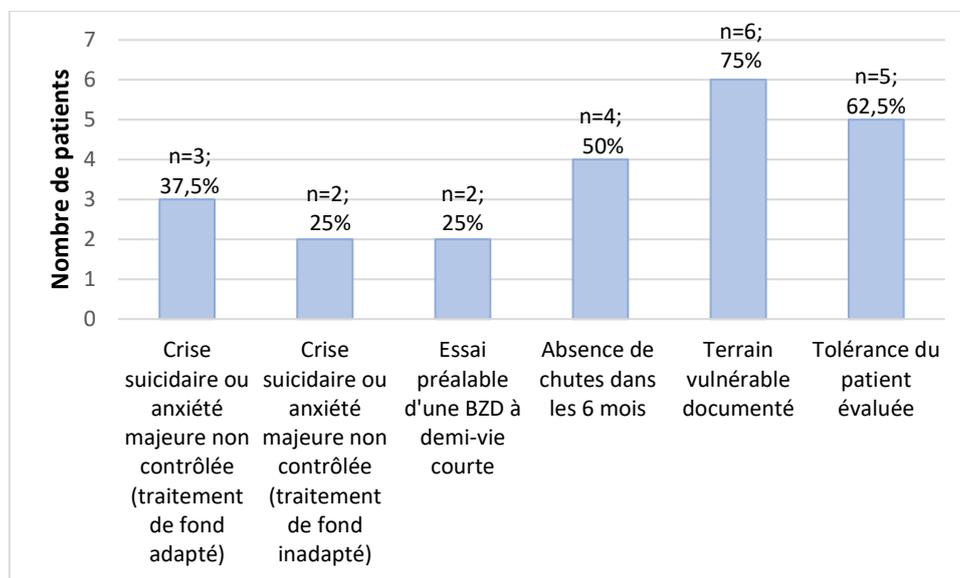
#### f. Prescriptions potentiellement inappropriées de benzodiazépines et apparentés

Une ou plusieurs prescriptions potentiellement inappropriées de benzodiazépines et apparentés étaient retrouvées dans 26 prescriptions médicamenteuses. La figure 16 détaille les 63 PPI retrouvées.



*Figure 16 : Description des PPI (n = 63) de la classe des benzodiazépines et apparentés*

Concernant les prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue (n=8), la Figure 17 présente les éléments qui ont été recherchés pour étudier la pertinence clinique des prescriptions.



*Figure 17 : Éléments de justification recherchés afin d'évaluer la pertinence clinique des prescriptions de BZD à demi-vie longue (n=8)*

Deux autres éléments de justification ont été recherchés mais non retrouvés chez les patients de l'étude : la présence d'un trouble anxieux caractérisé ou résistant.

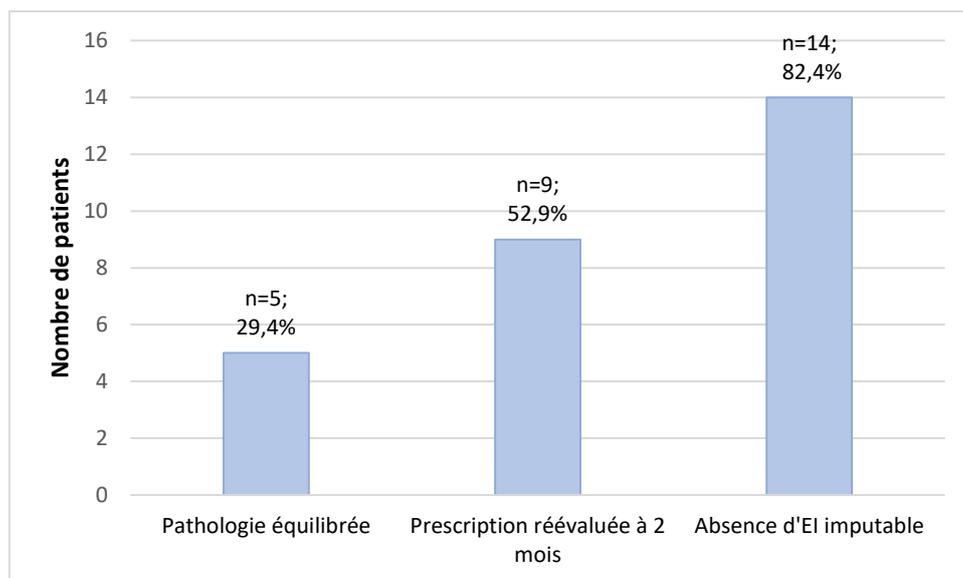
Un patient avec un antécédent de chutes dans les 6 mois ne présentait aucun élément justifiant la prescription et sa tolérance n'a pas été évaluée. Deux des autres patients avec antécédents de chutes dans les 6 mois présentaient un traitement de fond adapté. Pour le dernier patient, le traitement de fond ne semblait pas adapté mais un essai préalable de benzodiazépines à demi-vie courte avait été réalisé. Pour les 2 autres patients dont la tolérance n'a pas été évaluée, le terrain vulnérable était documenté : l'un présentait un antécédent de chute dans les 6 mois et une pathologie neurologique associée. Le second présentait une maladie de Parkinson et une insuffisance respiratoire.

Parmi les 6 prescriptions de benzodiazépines à demi-vie courte ou apparentés à dose supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune, 83,3% (n=5) concernaient des patients dont la crise suicidaire ou la dépression n'était pas équilibrée. Aucun sujet de plus de 85 ans n'était concerné.

Pour un seul patient parmi les 12 concernés, l'absence de diminution de posologie alors que le traitement était de plus de 2 semaines était justifiée. Il s'agissait d'un patient insuffisant respiratoire pour lequel il était nécessaire d'arrêter rapidement le traitement, qui plus est, à demi-vie longue (Prazépan).

Concernant les prescriptions de benzodiazépines et apparentés en traitement prolongé de plus de 4 semaines, elles étaient retrouvées chez 24 des patients avec une PPI de la classe des BZD, soit 92,3%. Sept de ces PPI (29,2%) ne présentaient aucun élément justificatif.

La figure 18 présente les éléments justificatifs retrouvés pour les autres (n=17) :



*Figure 18 : Eléments de justification recherchés afin d'évaluer la pertinence clinique des prescriptions de longue durée de BZD (n=17)*

Trois patients présentaient des effets indésirables imputables au traitement mais étaient fréquemment réévalués.

Les 8 patients non réévalués à 2 mois et avec un élément justificatif présentaient soit une pathologie équilibrée (n=1), soit une bonne tolérance au traitement (n=7).

Onze patients (32,4%) présentaient une dose équivalente en Diazépam supérieure ou égale à 20 mg/jour.

#### **g. Prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments à propriétés anticholinergiques**

Des prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments à propriétés anticholinergiques ont été repérées chez 12 patients pour un total de 15 PPI. Aucune prescription d'Hydroxyzine n'a été relevée mais 2 prescriptions d'Alimémazine ont été retrouvées.

Dix prescriptions de médicaments à propriétés anticholinergiques ont été retrouvées en cas de démence ou de syndrome confusionnel. Chez l'un de ces patients, présentant des troubles cognitifs et de la déglutition, une pneumopathie d'inhalation grave est survenue sous traitement sédatif anticholinergique.

Trois patients avaient une prescription de plus de 2 psychotropes à effet anticholinergique. L'efficacité du traitement à effet anticholinergique dans la pathologie principale n'était pas reconnue pour 2 des patients étudiés, pour le dernier, il s'agissait d'une période transitoire de co-prescription en vue d'un switch de molécules. L'évaluation des effets anticholinergiques par rapport aux troubles provoqués par la pathologie a été réalisée seulement pour un patient.

De manière globale, sur les 34 prescriptions (cf. Annexe 8 : Calcul de la charge anticholinergique totale de la prescription) :

- 6 (17,6%) avaient une charge anticholinergique significative au niveau central (score  $\geq 4$ ), dont 2 avec une PPI de psychotropes à effet anticholinergique ;
- 5 (14,7%) avaient une charge anticholinergique significative au niveau périphérique (score  $\geq 5$ ), dont 3 avec une PPI de psychotropes à effet anticholinergique.

#### 4) Discussion

Le point fort de notre travail est son caractère innovant et pluridisciplinaire. En effet, aucune étude n'a pour l'instant regardé la pertinence clinique d'une prescription potentiellement inappropriée de psychotropes chez le sujet âgé en psychiatrie, d'autant plus que la collection des données s'est faite par un binôme psychiatre-pharmacien. Si le nombre de patients inclus est limité, il nous a semblé suffisant pour effectuer une première application de notre grille d'étude et permettre ensuite de cibler les éléments intéressants.

La répartition du sexe dans notre étude n'est pas forcément le reflet épidémiologique des patients hospitalisés en psychiatrie selon le DRESS en 2019, cependant, les pathologies psychiatriques représentées le sont. En effet, en hospitalisation complète, les troubles de l'humeur (F30 à F39) et la schizophrénie et les troubles délirants (F20 à F29) représentent près de 50% des motifs d'hospitalisation complète chez les patients de plus de 16 ans (114). Aucune donnée aussi précise n'est disponible concernant les motifs d'hospitalisation du sujet âgé en psychiatrie, mais la prévalence des troubles de l'humeur se situe autour de 30% dans la population âgée quand celle des troubles psychotiques est autour de 15% (115). Les données recueillies sont en cohérence avec la prévalence des troubles de l'humeur, qui sont d'ailleurs comme on le voit dans ce travail, surreprésentés chez la femme.

Les comorbidités psychiatriques des sujets inclus dans l'étude ont été étudiées, ce qui a permis de relever leur présence chez 6 patients (17,6%). Cependant, ce chiffre est probablement fortement sous-estimé. En effet, si le diagnostic principal du patient est bien codé dans son dossier, les comorbidités le sont moins. Ce chiffre n'est donc pas présent dans les résultats.

Les maladies psychiatriques sont fréquemment associées à une polypathologie dont des pathologies cardiovasculaires, neurovasculaires ou métaboliques. Cette donnée est retrouvée dans notre étude avec près de 70% de nos patients atteints d'une pathologie chronique autre que psychiatrique. La prévalence des pathologies somatiques chez les patients avec une pathologie psychiatrique varie de 19 à 57% selon les études tout âge confondu (116,117). Elle est de 28% dans cette étude sur 364 patients d'âge moyen 26,7 ans (118). Notre étude se concentrant sur des patients âgés, le pourcentage retrouvé semble cohérent.

La population étudiée est exposée à la polymédication, ce qui n'est pas surprenant quand on sait, comme nous l'avons déjà évoqué, qu'être atteint d'une pathologie psychiatrique est un facteur de risque de polymédication (108). Le nombre moyen de médicaments par patient dans notre étude est de 7,9 ; ce qui est supérieur à la moyenne dans la population générale du même âge, qui est de 3,6 médicaments (4). Cela souligne l'importance de s'y intéresser en psychiatrie.

Le profil de résistance des patients inclus dans l'étude est intéressant à regarder. En effet, plus d'un tiers des patients (13/34) sont résistants à au moins 2 lignes de traitements. Il s'agit d'une population pour laquelle il sera déjà plus difficile d'appliquer les recommandations de bonnes pratiques.

La répartition des psychotropes est similaire au rapport 2019 de l'OMEDIT (107) avec cependant une proportion plus importante de patients sous neuroleptiques. Le pourcentage de patients sous benzodiazépines et apparentés est cohérent avec les données rapportées dans la littérature mais est très élevé, d'autant plus lorsqu'on ne repère que 2 patients avec des troubles anxieux décrits. Notre étude est le reflet à la fois de la surutilisation (ou *overuse*) des benzodiazépines et apparentés chez le sujet âgé en France mais également de la décompensation des troubles psychiatriques du sujet âgé, qui amène à son hospitalisation.

La prévalence des prescriptions de traitement à visée symptomatique est importante, cependant elle est à modérer par le fait que ces données sont obtenues à partir de l'ordonnance à 48h d'hospitalisation. Il s'agit en effet généralement d'une prise en charge de « crise » mais elle permettait d'obtenir une liste de traitements réévalués par un psychiatre. Pour cette raison, l'ensemble du séjour d'hospitalisation a été regardé par le psychiatre pour évaluer et noter la pertinence clinique. Les points positifs dans la prise en charge ont été notifiés et mis en comparaison avec les éléments réellement remis en question et peu pertinents. Par exemple, la prescription d'un patient avec 2 classes de PPI et un ratio de traitement symptomatique/fond égal à 2 a finalement été jugée pertinente par les psychiatres en charge de l'étude car il s'agissait d'une situation complexe de résistance et que la prise en charge a débouché sur la mise en place d'une alternative médicamenteuse par électroconvulsivothérapie (ECT). Le Bromazépam qui était pris en compte sur l'ordonnance à 48h avait été gardé le temps du soulagement du patient puis switché vers une benzodiazépine plus adaptée : l'Oxazépam.

Il est rassurant de retrouver près de 60% des prescriptions potentiellement inappropriées finalement jugées pertinentes cliniquement et seulement 9% non pertinentes. Ces résultats amènent à remettre en question les critères de PPI et l'applicabilité des recommandations d'usage du médicament chez le sujet âgé atteint d'une pathologie psychiatrique en contexte d'hospitalisation aiguë. Il faut cependant noter que l'existence de ces critères oblige le praticien à une réflexion sur sa prescription et donc à la justifier.

Les prescriptions potentiellement inappropriées retrouvées sont fidèles à celles qui avaient été retrouvées lors de l'état des lieux de l'OMEDIT et dans la littérature. Le manque de connaissance des psychiatres concernant la prise en charge des sujets âgés ainsi que la difficulté de cette prise en charge particulière est une des raisons de ce fort taux de prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes. En effet, la spécialisation en psychiatrie de la personne âgée existe seulement depuis 2017 en France. Associé à cela, les prescriptions médicamenteuses des services de psychiatrie ne sont pas soumises à validation pharmaceutique au CHU de Nantes, ce qui pourrait pourtant diminuer le nombre de prescriptions inappropriées retrouvées (119).

L'absence de certains éléments pertinents de biologie ou d'évaluation de la tolérance nous pose question quant à la réévaluation des traitements. En effet dans notre étude, 8 patients (23,5%) présentaient un bilan avec au moins une donnée pertinente manquante (élément de biologie, ECG, évaluation syndrome métabolique). De même, l'absence de bilan neurologique ou cognitif chez des patients âgés sous psychotropes a été fréquemment retrouvée dans notre étude. La présence d'une pathologie neurologique associée à un trouble psychiatrique n'est pourtant pas rare. La prescription de benzodiazépines chez des sujets pour lesquels aucun bilan cognitif n'a été réalisé s'est retrouvée chez 4 patients dans notre étude. Les prodromes de la maladie à corps de Lewy (tremblements ou syndrome extrapyramidal, hallucinations, parasomnies, sensations de présence, troubles digestifs, fluctuations cognitives ou de la vigilance, chutes, intolérance aux neuroleptiques (120)), qui est fréquemment associée à des formes résistantes de dépression, sont trop rarement recherchés lors de la prise en charge des patients. Il est pourtant important de les repérer afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients et notamment d'éviter la prescription de neuroleptiques non adaptés (autres que Clozapine ou Quétiapine) ou de benzodiazépines. Dans notre étude, cette pathologie aurait pu être évoquée et explorée chez un patient sous neuroleptique et benzodiazépine mais ne l'a pas été. Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaires, leur forte représentation dans notre étude (94% des patients avec en moyenne 2,3+/-1,2 facteurs de risque par patient)

confirme l'attention qui doit être portée au choix du psychotrope en fonction des antécédents du patient ainsi qu'aux liens étroits à entretenir avec les autres spécialités médicales dont la médecine générale.

Le taux de patients sous antidépresseurs (61,8%) semble cohérent au vu de la prévalence des troubles dépressifs dans l'échantillon (60,7%).

Aucune prescription d'antidépresseur imipraminique n'a été retrouvée, ce qui est conforme aux recommandations de bonnes pratiques chez le sujet âgé. Les prescriptions d'ISRS concomitamment à une hyponatrémie sont problématiques car l'on connaît les conséquences neurologiques possibles et notamment les troubles attentionnels et posturaux augmentant le risque de chute (66,121).

Le risque d'interaction médicamenteuse avec la Fluoxétine ou la Paroxétine est à prendre en compte. Il s'agissait dans notre étude de 2 patients respectivement sous Apixaban (ELIQUIS®) et Fluindione (PREVISCAN®). Les pathologies concernées semblaient équilibrées et selon les sites d'étude d'interaction médicamenteuse (Drugs®, Vidal interactions), il s'agit uniquement d'interactions modérées à prendre en compte et non d'associations déconseillées ou de contre-indications. Dans ce cas, le rapport bénéfice/risque est à évaluer et la réévaluation de la prise en charge est importante. Cependant, la Paroxétine reste un antidépresseur moins approprié chez le sujet âgé devant son potentiel d'action anticholinergique et un risque accru d'interaction médicamenteuse.

Concernant les associations d'antidépresseurs, si les recommandations indiquent qu'il faut les éviter chez le sujet âgé, elles sont fréquemment retrouvées dans notre étude. En effet, devant certaines dépressions réfractaires ou récidivantes, l'association de molécules a pu montrer des bénéfices chez un certain nombre de patients. L'étude de Charpeaud et al. évoque une association bénéfique et améliorant significativement la clinique des dépressions résistantes avec un ISRS ou IRSNa et la Mirtazapine (122). Humaurlault et al considèrent que dans certains cas de pathologie aigue, l'association de molécules est inévitable (105). Ainsi, les associations d'un IRSNa avec de la Mirtazapine en cas de dépression résistante ou d'un ISRS avec de la Mirtazapine en cas de troubles anxieux résistants semblent cohérentes. De plus, la Nomenclature basée sur les Neurosciences (NbN) récemment publiée décrit le rationnel pharmacologique de certaines associations de psychotropes (123), déjà évoqué par Stahl dans son ouvrage (124). La combinaison d'un ISRS et d'un IRSNa n'est quant à elle pas justifiable.

Dans notre étude, le lithium est peu retrouvé chez les patients atteints d'une dépression résistante. Pourtant, plusieurs études ont montré son bénéfice dans les syndromes dépressifs caractérisés (125). La (es)kétamine peut également être un traitement potentiellement utile (126) mais le niveau de preuve reste limité à partir de 65 ans. Les alternatives non médicamenteuses sont quant à elles plutôt bien utilisées dans les prises en charge des patients de l'étude avec seulement 3 patients pour lesquelles elles étaient indiquées mais non mises en place. Ces alternatives sont notamment l'électroconvulsivothérapie (ECT), les techniques de stimulation cérébrales non invasives (rTMS, iTBS...) ou les psychothérapies.

L'utilisation à pleine dose des antidépresseurs doit pouvoir être réalisée chez le sujet âgé en respectant des paliers progressifs et en l'absence de comorbidité limitante ou d'un âge trop avancé. L'arrêt d'un traitement antidépresseur chez le sujet âgé est fréquemment lié à une rechute, ainsi, une durée allongée de prescription peut être pertinente selon l'histoire de la maladie (récurrence, sévérité des épisodes, comorbidités, contexte...)(49).

Concernant la prescription de neuroleptiques chez des patients atteints ou à risque d'un syndrome métabolique, nous avons considéré qu'elle était adaptée s'il s'agissait d'Amisulpride, d'Aripiprazole ou de Risperidone et inadaptée s'il s'agissait d'Olanzapine, de Clozapine ou de Quétiapine. En effet, les études montrent un risque plus élevé avec ces molécules, expliqué par leur impact sur la glycémie et la prise de poids (127,128), même si en réalité le risque serait plutôt intermédiaire concernant la Risperidone et la Quétiapine.

Aucun élément justificatif n'était recherché en cas de prescription de neuroleptiques pour une insomnie. En effet, ces molécules ne font pas partie des recommandations de prise en charge des insomnies. Dans notre étude, les molécules concernées étaient la Risperidone, l'Amisulpride, la Quétiapine et la Cyamémazine. L'utilisation de ces molécules est peu étudiée dans cette indication chez le sujet âgé mais les résultats montrent un rapport bénéfice/risque généralement défavorable pour le patient, notamment devant les effets anticholinergiques et métaboliques de ces molécules (129,130).

Les prescriptions de neuroleptiques phénothiaziniques chez le sujet âgé ne sont également pas justifiables devant l'ensemble des effets indésirables possibles. La prescription de neuroleptiques

autres que la Clozapine ou la Quétiapine chez un sujet atteint de la maladie de Parkinson ou à corps de Lewy doit être évitée. Ces prescriptions doivent être fréquemment réévaluées.

Il n'est pas surprenant de retrouver dans notre étude un nombre conséquent d'association d'antipsychotiques. Il s'agit en effet d'une population psychiatrique âgée et souvent résistante à plusieurs lignes de traitement. Il est important cependant de noter le manque de réévaluation des patients équilibrés sous ces traitements. En effet, même si la pathologie est équilibrée, le patient vieillit et le traitement doit nécessairement être adapté. La sensibilité de l'organisme aux neuroleptiques augmente avec l'âge et la diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques (131) implique une diminution des doses de neuroleptiques chez le sujet âgé malgré l'équilibre de la pathologie. Ce problème a été retrouvé chez 4 patients dans l'étude. Pour 2 patients, la tolérance était bonne mais chez un patient psychotique de longue date, sous Olanzapine et Zuclopentixol, le traitement n'avait pas été diminué malgré de nombreuses complications : hyponatrémie, troubles cognitifs, syndrome extrapyramidal, chutes ou encore rétention urinaire.

La prescription d'un traitement anticholinergique en cas d'effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique a été peu retrouvée dans notre étude. Il ne s'agit effectivement pas d'une première intention dans cette indication. Le neuroleptique en cause doit d'abord être diminué voire switché. L'intérêt d'un traitement anticholinergique se pose principalement pour l'une des manifestations des effets extrapyramidaux des neuroleptiques : le pseudo-parkinsonisme. La prescription doit être réévaluée tous les 3 mois. Ces molécules sont quasiment inefficaces sur l'akathisie et les dyskinésies tardives (132).

Les benzodiazépines et apparentées sont la classe de psychotropes la plus représentée dans les PPI (23,102,107). L'une des raisons à cela pourrait être l'abus de substance qui en est fait, notamment dans les pathologies anxieuses et les troubles de l'humeur (133). Des outils de dépistage (Annexe 9) de la dépendance aux benzodiazépines existent, parmi lesquels l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB) ou les critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5).

La prescription d'une benzodiazépine chez les patients insuffisants respiratoires doit être restreinte. En effet, le risque de dépression respiratoire lié aux benzodiazépines est élevé chez le sujet âgé (134). Cependant, la pratique clinique tend à laisser penser qu'un patient moins anxieux respire

mieux. Après avis documenté d'un pneumologue, cette prescription pourrait donc être justifiée au cas par cas.

Le temps de demi-vie des benzodiazépines serait prolongé chez le sujet âgé, du fait de l'augmentation de la masse grasse de l'organisme. L'effet sédatif prolongé d'une benzodiazépine à longue demi-vie augmente le risque de chute (135). Elles devraient être évitées or nous les retrouvons prescrites à plusieurs reprises en première intention malgré des antécédents de chutes ou l'absence de documentation de la vulnérabilité du patient. Leur utilisation pourrait sembler correcte en cas de crise suicidaire chez un patient dont le traitement de fond est adapté et sur une courte période. Un trouble anxieux résistant peut aussi être une indication plausible à une benzodiazépine à longue demi-vie, à posologie très modérée et dans une optique de qualité de vie. L'évaluation de la tolérance est toujours nécessaire. Ces indications pourraient également justifier une prescription de benzodiazépines à dose supérieure à la moitié de celle proposée chez l'adulte jeune. Cependant, après 85 ans, la dose doit obligatoirement être adaptée, ce qui est retrouvée dans notre étude.

Aucun référentiel n'a été défini pour évaluer le surdosage des patients sous benzodiazépines. Néanmoins, une consommation supérieure à une dose équivalente de 20mg de Diazépam par jour peut être considérée comme une utilisation à haute dose, d'autant plus chez le sujet âgé (136). Près de 40% des consommateurs de benzodiazépines dans notre étude ont un dosage quotidien supérieur à cette dose à 48h d'hospitalisation. La définition d'une dose équivalente de diazépam pour évaluer et limiter la mauvaise utilisation liée à un trop haut dosage de benzodiazépines semble importante pour établir des sous-groupes de patients dans de futures études.

Selon une étude de Takada et al (137), la consommation sur le long terme de benzodiazépines augmenterait significativement le risque de TNCM. Ainsi, si un TNCM est déjà diagnostiqué chez le patient, l'ajout d'une benzodiazépine ne semble pas pertinent, d'autant plus que le risque de confusion associé à la consommation de BZD est déjà élevé. Cependant, il s'agit de données controversées. En effet, une étude récente de Gallet et al. (138) tend à montrer que le blocage du système gabaergique au niveau central pourrait être une alternative thérapeutique pour retarder les mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.

Malgré les recommandations existantes, les études montrent que l'usage prolongé des benzodiazépines est courant chez le sujet âgé. Il s'agit souvent de patients sous traitement depuis de nombreuses années. D'après l'étude de Takeshima et al, l'âge est en effet un facteur de risque de consommation à long terme de benzodiazépines (139). Le travail de Manthey et al évoque également ce phénomène et montre là encore des discordances entre les recommandations et les pratiques réelles avec 82,5% des patients inclus (n=2852) qui consomment des benzodiazépines sur une durée supérieure à celle recommandée (140). Les indications sont également étudiées et il en ressort une utilisation inappropriée avec des prescriptions pour des troubles chroniques du sommeil, des douleurs et des troubles dépressifs. La déprescription des benzodiazépines semble essentielle dans ce contexte, d'autant plus qu'aucune plus-value au long terme n'est démontrée et que le risque de confusion et de chutes associé est très élevé. Dans les études sur la déprescription des médicaments chez le sujet âgé, les benzodiazépines et apparentés font toujours partie des premières classes de molécules ciblées (141,142). Une étude sur les freins et éléments facilitants l'arrêt des benzodiazépines a mis en évidence que la volonté des patients était le principal élément allant à l'encontre quand l'éducation a été repérée comme l'un des éléments facilitants cette pratique (143), ce qui est confirmé par l'étude EMPOWER de Tannenbaum et al (142).

Dans notre travail, la prescription d'une benzodiazépine au long court n'est justifiée que pour un patient car il s'agit du seul traitement permettant l'équilibre de sa pathologie. Une bonne tolérance au traitement ne devrait pas être un facteur justifiant à lui seul une prescription sur le long terme de benzodiazépines.

Les associations de benzodiazépines chez le sujet âgé, même s'il s'agit d'une pratique répandue, sont difficilement justifiables sauf en cas de switch en cours.

Nous avons rajouté pour ce travail plusieurs molécules avec un score anticholinergique élevé et qui n'avait pas été prises en compte lors de l'état des lieux de l'OMEDIT en 2019. En effet, dans ce premier travail, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques, l'Alimémazine et l'Hydroxyzine étaient les psychotropes relevés. Nous y avons ajouté après discussion la Quétiapine, la Loxapine, l'Olanzapine et la Paroxétine.

L'Hydroxyzine n'a pas été retrouvée prescrite chez les patients inclus dans notre étude. Une contre-indication complète aux BZD ou NL aurait pu justifier sa prescription, à dose faible et à visée anxiolytique.

La prescription concomitante de plus de 2 psychotropes à effets anticholinergiques peut être justifiée si ces traitements sont efficaces dans la pathologie principale et les bénéfices sont supérieurs aux risques associés.

Le taux de prescriptions inappropriées de psychotropes à score anticholinergique élevé est en accord avec ceux retrouvés dans la littérature en France (83). Dans notre étude, la prescription de 2 psychotropes à effets anticholinergiques n'était pas associée à une charge anticholinergique élevée de l'ensemble de la prescription. Dans la littérature, l'étude de Makku et al montre quant à elle que près de la moitié des patients âgés inclus dans l'étude (n=129) ont un score anticholinergique élevé (ACB score  $\geq 3$ ) en lien avec une consommation élevée de psychotropes (144). Cela montre l'importance de l'étude la charge anticholinergique globale de la prescription.

Humarault et al suggèrent dans leur étude qu'un score ABS  $\geq 4$  ou un score CIA  $\geq 5$  doit conduire à la recherche d'un traitement alternatif avec une charge anticholinergique plus faible. Ils sensibilisent également au dépistage des troubles cognitifs légers et des troubles neurocognitifs en psychiatrie. En effet, le travail de Grossi et al. montre que le risque de confusion et de TNCM est augmenté par la prise récurrente de traitement à score anticholinergique élevé (score  $\geq 4$  selon l'échelle ACB) même chez les patients avec une fonction cognitive correcte à l'instauration du traitement (145).

La présence de calculateurs intégrés dans les logiciels de prescriptions serait un outil d'analyse précieux pour la détection d'une charge anticholinergique élevée.

En plus du nombre limité de patients inclus, notre étude présente plusieurs limites : il s'agit d'une étude rétrospective, sur des données issues d'un seul centre et, même si l'ensemble du séjour est pris en compte pour l'évaluation de la pertinence clinique, il n'y a pas de comparaison exhaustive et systématique entre l'ordonnance à 48h d'hospitalisation et la fin du séjour.

## CONCLUSION

Cette étude visait à évaluer la pertinence clinique des prescriptions considérées comme potentiellement inappropriées de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie.

Malgré un taux très élevé de prescriptions potentiellement inappropriées, ce travail a mis en évidence la pertinence clinique de plus de la moitié d'entre elles, devant la complexité des profils patients rencontrés et leur résistance aux traitements de premières lignes.

Un état des lieux de la population étudiée a pu être réalisé et a mis en évidence le profil polypathologique et polymédiqué du sujet âgé hospitalisé en psychiatrie. L'absence de certaines données de biologie ou de traçabilité d'information dans les dossiers patients est un axe d'amélioration possible. Le dépistage neurocognitif ainsi que le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires sont les principales actions préventives pouvant être mises en place pour améliorer la prise en charge des patients.

Cette recherche amène à remettre en question l'applicabilité des recommandations de prescriptions chez le sujet âgé en psychiatrie. Un outil propre à cette spécialité et au contexte d'hospitalisation aigue tenant compte des éléments retrouvés dans cette étude pourrait être envisagé.

Ce travail met également en lumière l'intérêt que peut avoir l'analyse pharmaceutique dans un service de psychiatrie. En effet, si une grande partie des prescriptions sont justifiées par la clinique du patient, le pharmacien peut apporter ses connaissances pharmacologiques et pharmacocinétiques dans la prise en charge du patient.

Les conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie ont également leurs intérêts en psychiatrie. La connaissance approfondie de l'ensemble des traitements pris par le patient peut en effet permettre d'éviter certaines interactions médicamenteuses, une charge anticholinergique trop élevée ou encore une accumulation de risque de survenue d'effets indésirables de tous types. La conciliation médicamenteuse de sortie est un outil majeur de transmission d'information et de lien ville-hôpital pour les patients suivis à l'extérieur. La création du Dossier Médical Partagé des patients va également dans ce sens.

L'intérêt de réunions de concertation pluridisciplinaires en psychiatrie de la personne âgée dans les services de soin est également à relever. Les travaux institutionnels, tels que la revue « Prescrire avec soin » ou la Cosecurimed au CHU de Nantes, doivent devenir des outils d'aide à la

prescription répandus dans la pratique courante. Il s'agit d'un axe de démarche qualité important lorsque l'on sait que la population française vieillit et que la part des plus de 65 ans sera de presque 30% d'ici 2050 (146).

Enfin, la réalisation d'entretiens pharmaceutiques avec les patients voire la réalisation de plan pharmaceutique personnalisé permettraient l'implication du patient dans sa prise en charge et augmenteraient probablement l'adhésion du patient et peut-être ainsi l'efficacité des traitements médicamenteux ou non proposés. On parle de décision médicale partagée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Le Collectif Bon Usage du Médicament organise un colloque le jeudi 22 mars [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/le-collectif-bon-usage-du-medicament-organise-un-colloque-le-jeudi-22-mars>
2. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm.* août 2017;39(4):818-25.
3. Massoubre C, Gay A, Sigaud T. Psychotropes et sujet âgé. In: *Psychotropes et personnes âgées.* 2015. p. 8.
4. Legrain S. *Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé.* 2005 p. 16.
5. Assurance Maladie. Campagne de prévention contre l’iatrogénie médicamenteuse. 2019 mars p. 13.
6. Stala T. Etude prospective des consultations aux urgences du centre hospitalier de Valenciennes pour iatrogénie médicamenteuse et impact financier. [Valenciennes]: Université de Lille; 2019.
7. HAS. Le réflexe iatrogénique.
8. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
9. O’Connor A, O’Moráin C. Digestive function of the stomach. *Dig Dis Basel Switz.* 2014;32(3):186-91.
10. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* janv 2016;19(1):12-8.
11. Distribution des médicaments dans les tissus - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/distribution-des-m%C3%A9dicaments-dans-les-tissus>
12. Pharmacomédicale.org. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
13. Obésité chez la personne âgée : quelle attitude ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-242/obesite-chez-la-personne-agee-quelle-attitude>
14. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiol Clin.* sept 2019;37(3):475-92.
15. Gourbail L. Diagnostic de la dénutrition de la personne âgée. 2020;

16. Macquin-Mavier Isabelle. Capacité de gérontologie - Pharmacologie et sujet âgé. 2007.
17. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 15 juin 2017;376(24):2349-57.
18. Demi-vie [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/80-demi-vie>
19. Définition de « Clairance » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/1005-clairance/>
20. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. 2000;1373-8.
21. de Jaeger C. Physiologie du vieillissement. :11.
22. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. sept 2007;5(3):263-303.
23. Ćurković M. et al. Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatr Danub*. 2016;28:13-24.
24. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'« underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/mieux-prescrire-chez-le-sujet-age-en-diminuant-l-underuse-la-iatrogenie-et-en-ameliorant-l-observance/>
25. Roblin J. Les dépressions du sujet âgé : du diagnostic à la prise en charge. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 août 2015;15(88):206-18.
26. Fiavola D, Laffon D. et al. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies) | SpringerLink. *Eur J Clin Pharmacol*. 4 janv 2019;75:451-66.
27. Etchepare F. Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France. Université de Bordeaux; 2015.
28. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *J Am Geriatr Soc*. avr 2019;67(4):674-94.
29. Dalleur O, Mouton A, Marien S, Boland B. Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus. *Louvain Méd*. 2015;134(5):4.
30. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 déc 2015;15(90):323-36.

31. Laroche M-L. Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française. :11.
32. PIM-Check [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://app.pimcheck.org/#/accueil/fr>
33. Cohen DH. Medication Appropriateness Index. 2019;24.
34. Chloé Freyche, Alice Zacarin, Haleh Bagheri. Prescription de psychotropes potentiellement inappropriés chez les sujets âgés en Occitanie Ouest. EM-Consulte [Internet]. janv 2022 [cité 23 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1496309/prescription-de-psychotropes-potentiellement-inapp>
35. Thierry VIDAL. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée. 2017.
36. Skoog I. Psychiatric Disorders in the Elderly. Can J Psychiatry. 1 juill 2011;56(7):387-97.
37. Masse C, Giustiniani J, Bennabi D, Vandell P. L'anxiété chez le sujet âgé : diversité des présentations cliniques et approches thérapeutiques. :5.
38. Limosin F., Manetti A., René M., Schuster J-P. Dépression du sujet âgé: données épidémiologiques, aspects cliniques et approches thérapeutiques spécifiques. Neurol Psychiatr Gériatrie. 2015;6.
39. Mizukami K., Y. Tanaka, T. Asada. Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;5.
40. Nguyen-Michel VH, Lâm XY, Sebban C. Le sommeil et ses troubles chez le sujet âgé. Inf Psychiatr. 2010;86(1):57-65.
41. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. Int Psychogeriatr. sept 2002;14(3):311-22.
42. Victorri-Vigneau et al. Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? A National Clinical Survey of Substance Use Disorder. Clin Pharmacol Ther. août 2020;109:528-35.
43. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. 2012 janv [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
44. Jacquin-Piques A, Sacco G, Tavassoli N, Rouaud O, Bejot Y, Giroud M, et al. Psychotropic Drug Prescription in Patients with Dementia: Nursing Home Residents Versus Patients Living at Home. J Alzheimers Dis. 1 janv 2016;49(3):671-80.
45. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. Transl Psychiatry. 5 août 2019;9:188.
46. Recommandations Dépression [Internet]. VIDAL. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>

47. Flockhart DA. Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors: An Update. *Prim Care Companion CNS Disord*. 15 juill 2012;14(Suppl 1: Editor Choice):26257.
48. Sanchez C., Asin K. E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data | Elsevier Enhanced Reader. *Pharmacol Ther*. 2015;15.
49. Kok RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 23 mai 2017;317(20):2114-22.
50. Trouble bipolaire - Diagnostic - VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: [https://hoptimal.vidal.fr/recos/details/1568/trouble\\_bipolaire/diagnostic](https://hoptimal.vidal.fr/recos/details/1568/trouble_bipolaire/diagnostic)
51. Le lithium : bénéfices certains, risques acceptables. – Congrès Français de Psychiatrie [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://congresfrancaispsychiatrie.org/le-lithium-benefices-certains-risques-acceptables/>
52. Effets du lithium sur le cerveau dans le trouble bipolaire : vers la confirmation d'un mécanisme d'action [Internet]. Institut Pasteur. 2019 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/effets-du-lithium-cerveau-trouble-bipolaire-confirmation-mecanisme-action>
53. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*. juin 2012;34(3):290-8.
54. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, et al. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol JGC*. déc 2011;8(4):243-53.
55. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2463-75.
56. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis: I. Psychotropic Drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):30-9.
57. McMahon CG, Cahir CA, Kenny RA, Bennett K. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age Ageing*. 1 janv 2014;43(1):44-50.
58. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 23 juill 2009;9:30.
59. Charra B, Nejmi H, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Syndrome malin des neuroleptiques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 mai 2006;25(5):542-3.
60. Thibon E, Doury P, Parera K, Olivier F, Cance R. Syndrome malin des neuroleptiques chez le sujet âgé. Cas clinique et comparaison aux données de la littérature. *Eur Psychiatry*. 1 nov 2014;29(8, Supplément):651.
61. Grandjean EM. Troubles métaboliques et psychotropes : de la clinique à la physiopathologie. *Pharma-Flash*. 2008;35(1):4.

62. Bulteau S, Le Pierres M, Artarit P, Forestier B, Michaud E, Chaslerie A, et al. Advocacy for better metabolic monitoring after antipsychotic initiation: based on data from a French health insurance database. *Expert Opin Drug Saf.* 1 févr 2021;20(2):225-33.
63. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* juin 2008;4(3):311-20.
64. Pr CHANTAL CSAJKA. Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques. *Rev Med Suisse.* 2017;1931-7.
65. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2477-82.
66. Jacob S, Spinier SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother.* 1 sept 2006;40(9):1618-22.
67. Fétique-Will et al. AC. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et ostéoporose. *Rev Médicale Suisse.* juin 2011;(7):1299-304.
68. Ameli. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
69. HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf)
70. Tallec DA, David S. Santé des personnes âgées de 65 ans et plus. 2017;38.
71. Amélie Carrère, Claire-Lise Dubost. État de santé et dépendance des seniors [Internet]. Insee; [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3646032?sommaire=3646226>
72. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2011;67(5):507-19.
73. Thomasson N., Ollat H. Les interactions entre psychotropes - L'exemple des antidépresseurs. *Neuropsychiatr Tend Débats.* 2003;31-5.
74. Hilleret H, Falconnet C. Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée. *Rev Médicale Suisse.* 2008;6.
75. Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety.* 2000;12(S1):63-8.
76. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2004;19(6):405-8.

77. Greer TL, Sunderajan P, Grannemann BD, Kurian BT, Trivedi MH. Does Duloxetine Improve Cognitive Function Independently of Its Antidepressant Effect in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Reports of Cognitive Dysfunction? *Depress Res Treat.* 2014;2014:627863.
78. Lavergne F, Berlin I, Gamma A, Stassen H, Angst J. Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: a multicenter naturalistic study of 4771 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* mars 2005;1(1):59-68.
79. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* juill 2015;40(8):2025-37.
80. Curran H. Benzodiazepines, memory and mood: A review. *Psychopharmacology (Berl).* 1 févr 1991;105:1-8.
81. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007.
82. Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, et al. Consommation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées de la cohorte PACA-Alz 2010. *Thérapies.* mai 2014;69(3):213-22.
83. Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr.* déc 2014;59(3):630-5.
84. Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hydroxyzine-Atarax-et-generiques-nouvelles-restrictions-d-utilisation-pour-minimiser-le-risque-d-allongement-QT-Point-d-Information>
85. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med.* 26 juill 2004;164(14):1567-72.
86. ANSM. Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Securite-d-emploi-des-neuroleptiques-chez-les-patients-ages-atteints-de-demence>
87. Le programme AMI (Alerte Maîtrise Iatrogénie) Alzheimer - Programme Pilote [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_891528/fr/le-programme-ami-alerte-maitrise-iatrogenie-alzheimer-programme-pilote](https://www.has-sante.fr/jcms/c_891528/fr/le-programme-ami-alerte-maitrise-iatrogenie-alzheimer-programme-pilote)

88. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2014;24(1):95-104.
89. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. mai 2015;72(5):438-45.
90. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2006;(1):CD003476.
91. Pauline Massot. Spécificités et rôles de la psychiatrie de liaison en unité de médecine aigue gériatrique: étude observationnelle chez 172 patients au CHU de Nantes. Nantes; 2020.
92. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4.
93. Madhusoodanan S, Shah P. Management of psychosis in patients with Alzheimer's disease: focus on aripiprazole. *Clin Interv Aging*. sept 2008;3(3):491-501.
94. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. nov 2007;15(11):918-31.
95. Kirino E. Use of aripiprazole for delirium in the elderly: a short review. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. mars 2015;15(1):75-84.
96. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VGL, Bruni A, Ciabrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 16 août 2014;9:1363-73.
97. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, et al. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *J Am Med Dir Assoc*. juill 2018;19(7):592-600.e7.
98. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, et al. A Systematic Review of Treatments for Refractory Depression in Older People. *Am J Psychiatry*. 1 juill 2011;168(7):681-8.
99. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 11 déc 2017;18(12):2679.
100. Gaëlle COHUET. Lithium, toujours et davantage digne d'intérêt, ou comment en faire un allié en population âgée [Internet]. Université de Nantes; 2021 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show/show?id=756ef2be-a660-4275-82c7-ae32d2500d24>
101. Carbamazépine mylan LP 200 mg cp séc LP - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur:

[https://hoptimal.vidal.fr/medicament/carbamazepine\\_mylan\\_lp\\_200\\_mg\\_cp\\_sec\\_lp-3053-contre\\_indications.html](https://hoptimal.vidal.fr/medicament/carbamazepine_mylan_lp_200_mg_cp_sec_lp-3053-contre_indications.html)

102. Douest C, Bigeard M. Prévalence des ordonnances inappropriées de psychotropes selon les critères STOPP/START chez le sujet âgé en médecine générale: étude observationnelle descriptive en cabinet de médecine générale. Université Grenoble Alpes; 2020.
103. Hefner G, Hahn M, Toto S, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, et al. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. mars 2021;77(3):331-9.
104. Rongen S, Kramers C, O'Mahony D, Feuth TB, Olde Rikkert MGM, Ahmed AIA. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital. *Int J Geriatr Psychiatry*. févr 2016;31(2):137-45.
105. Humaraut C, Caron J, Bayonne L, Moalic Y. [Clinical audit on drug prescriptions for elderly patients hospitalized in a unit of psychiatry]. *L'Encephale*. févr 2016;42(1):14-23.
106. Décret n° 2017-1483 du 18 octobre 2017 relatif aux observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. 2017-1483 oct 18, 2017.
107. QualiREL Santé / OMEDIT. Etat des lieux sur l'utilisation des psychotropes chez la personne âgée en santé mentale. 2020 p. 10.
108. Govaerts J, Boeyckens J, Lammens A, Gilis A, Bouckaert F, De Hert M, et al. Defining polypharmacy: in search of a more comprehensive determination method applied in a tertiary psychiatric hospital. *Ther Adv Psychopharmacol*. 19 mars 2021;11:20451253211000610.
109. Faut-il limiter la durée des traitements par benzodiazépines ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498218303841?via%3Dihub%20Enfin>
110. HAS. Guide du parcours de soins: maladie de Parkinson. 2016 sept.
111. Boîte à outils Psychotropes - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/boite-a-outils/medicaments/psychotropes/>
112. IRDES. La pertinence des soins en France - Les principaux dispositifs et leurs évaluations. 2018 nov.
113. Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. *Sci Soc Sante*. 2006;24(2):75-103.
114. DRESS. Les patients suivis en psychiatrie. In: Les établissements de santé - Edition 2021. p. 92-6.
115. Hanon C. La psychiatrie du sujet âgé : mythe ou réalité ? *Carnet PSY*. 28 mai 2014;180(4):31-5.

116. Sim K, Chan YH, Chua TH, Mahendran R, Chong SA, McGorry P. Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: a 24-month, longitudinal outcome study. *Schizophr Res.* déc 2006;88(1-3):82-9.
117. Fédération Française de Psychiatrie. Soins somatiques en psychiatrie. 2015.
118. Teh WL, Cetty L, Jeyagurunathan A, Devi F, Roystonn K, Tang C, et al. Comorbid physical illnesses in adult outpatients with psychotic disorders: risk factors, psychological functioning, and quality of life outcomes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* sept 2021;56(9):1633-43.
119. Longuefosse J-L., Rhodes P., Foucher B. Analyse pharmaceutique des prescriptions en psychiatrie : étude de pertinence [Internet]. 2018 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/Actualites/2018/Posters/Analyse-pharmaceutique-des-prescriptions-en-psychiatrie-etude-de-pertinence>
120. Congrès Français de Psychiatrie. Le point sur les prodromes de la Maladie à Corps de Lewy [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://congresfrançaispsychiatrie.org/le-point-sur-les-prodromes-de-la-maladie-a-corps-de-lewy/>
121. Hanotier P. Hyponatremia in the elderly : its role in the frailty. *Rev Médicales Brux.* 11 janv 2016;
122. Charpeaud et al. Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs. *Presse Médicale.* mars 2016;329-37.
123. Frazer A, Blier P. A Neuroscience-Based Nomenclature (NbN) for Psychotropic Agents. *Int J Neuropsychopharmacol.* août 2016;19(8):pyw066.
124. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge University Press; 2000. 672 p.
125. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs.* avr 2014;28(4):331-42.
126. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry.* 3 avr 2019;9(1):127.
127. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009;8(1):15-22.
128. van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* mars 2008;69(3):472-9.
129. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 mars 2014;71(5):394-402.
130. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* nov 2016;38(11):2340-72.

131. Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Rajji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* févr 2010;12(1):28-33.
132. Marie Humbert-Claude. Troubles extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques: prise en charge. 2021 mai 4.
133. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* juin 2017;19(2):93-107.
134. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep.* oct 2016;18(10):89.
135. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance abuse among older adults. *Clin Geriatr Med.* août 2014;30(3):629-54.
136. Cloos J, Lim Cow CYS, Bocquet V. Benzodiazepine high-doses: The need for an accurate definition. *Int J Methods Psychiatr Res.* 31 juill 2021;30(4):e1888.
137. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci.* 18 oct 2016;13(11):825-34.
138. Gallet Q, Bouteloup V, Locatelli M, Habert MO, Chupin M, Delrieu J, et al. Benzodiazepine use and neuroimaging markers of Alzheimer's disease in nondemented older individuals: an MRI and 18F Florbetapir PET study in the MEMENTO cohort. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2022;47(5):1114-20.
139. Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res.* 30 mars 2016;237:201-7.
140. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BWJH, et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol.* févr 2011;71(2):263-72.
141. Page AT, Potter K, Clifford R, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Maturitas.* sept 2016;91:115-34.
142. Tannenbaum C, R T, A B, S A. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med [Internet].* juin 2014 [cité 7 mai 2022];174(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733354/>
143. Rasmussen AF, Poulsen SS, Oldenburg LIK, Vermehren C. The Barriers and Facilitators of Different Stakeholders When Deprescribing Benzodiazepine Receptor Agonists in Older Patients- A Systematic Review. *Metabolites.* 20 avr 2021;11(4):254.
144. Mukku SSR, Sinha P, Sivakumar PT, Varghese M. Anticholinergic Burden Among Hospitalised Older Adults with Psychiatric Illnesses- A Retrospective Study. *Curr Drug Saf.* 2021;16(3):264-71.

145. Grossi CM, Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study. *BMC Geriatr.* 21 oct 2019;19:276.
146. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
147. HAS. Annexe\_4 Définition de l'EDC selon le DSM-5 (proposition de traduction).
148. Trouble dépressif à travers les âges en MPR : outils de dépistage, de diagnostic et de suivi [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-264/trouble-depressif-a-travers-les-ages-en-mpr-outils-de-depistage-de-diagnostic-et-de-suivi>
149. Echelle HDRS [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.depression-bipolarite-pratique.com/wp-content/uploads/2019/02/echelle-hdrs1.pdf>
150. Echelle de Beck [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://e-nautia.com/ergopsy/disk/Bilans%20et%20echelles/Echelles/echelle-beck.pdf>

## ANNEXE 1 : Echelles et scores de diagnostic de la dépression

### Critère DMS-5 pour dépister un épisode dépressif chronique (147)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.  
NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

(2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.  
NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

## Critères CIM-10 (OMS) (148)

1. Episode dépressif: les symptômes persistent pendant au moins deux semaines (devant une symptomatologie sévère ou un risque suicidaire, le délai de deux semaines n'est pas retenu)

2. Le degré de sévérité: repose sur le nombre, la nature et la sévérité des critères:

- **léger**: deux critères sous A) et deux critères sous B)
- **moyen**: deux critères sous A) et trois critères sous B)
- **sévère**: tous les critères sous A) et C) et quatre critères sous B)

- A)**
1. Humeur dépressive
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
  3. Augmentation de la fatigabilité
- B)**
4. Diminution de la concentration et de l'attention
  5. Manque de confiance en soi
  6. Sentiment de culpabilité ou dévalorisation
  7. Attitude pessimiste face à l'avenir
  8. Idées ou actes suicidaires (autoagressifs)
  9. Perturbation du sommeil
  10. Diminution de l'appétit
- C)**
11. Ralentissement psychomoteur ou agitation

## Echelle MADRS

### ECHELLE DE DEPRESSION

#### MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: \_\_\_\_\_  
PRENOM: \_\_\_\_\_  
SEXE:  AGE:  DATE: \_\_\_\_\_  
EXAMINATEUR: \_\_\_\_\_

#### CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

---

#### 1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

- 0 Pas de tristesse.  
 1  
 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.  
 3  
 4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.  
 5  
 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

---

### 2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

---

### 3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

---

### 4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

---

#### 5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

---

#### 6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficultés de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

---

#### 7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

---

#### 8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux

circonstances ou aux gens est réduite.

- ..10 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- ..11
- ..12 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- ..13
- ..14 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- ..15
- ..16 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

---

#### 9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

- ..20 Pas de pensée pessimiste.
- ..21
- ..22 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- ..23
- ..24 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- ..25
- ..26 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

---

#### 10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- ..30 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- ..31
- ..32 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- ..33
- ..34 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- ..35
- ..36 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

## Echelle HDRS (149)

### Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

#### 1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés qu' si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

#### 2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

#### 3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

#### 4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

#### 5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

#### 6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

#### 7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

- 8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)**
- 0 Langage et pensées normaux.
  - 1 Léger ralentissement à l'entretien.
  - 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
  - 3 Entretien difficile.
  - 4 Stupeur.
- 9) Agitation**
- 0 Aucune
  - 1 Crispations, secousses musculaires.
  - 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
  - 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
  - 4 Se tort les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.
- 10) Anxiété psychique**
- 0 Aucun trouble.
  - 1 Tension subjective et irritabilité.
  - 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
  - 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
  - 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.
- 11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, polyurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)**
- 0 Absente.
  - 1 Discrète.
  - 2 Moyenne.
  - 3 Grave.
  - 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.
- 12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux**
- 0 Aucun.
  - 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
  - 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.
- 13) Symptômes somatiques généraux**
- 0 Aucun
  - 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
  - 2 Si n'importe quel symptôme est net.
- 14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)**
- 0 Absents.
  - 1 Légers.
  - 2 Graves.
- 15) Hypochondrie**
- 0 Absente
  - 1 Attention concentrée sur son propre corps.
  - 2 Préoccupations sur sa santé.
  - 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
  - 4 Idées délirantes hypochondriaques.

**16) Perte de poids**

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

**17) Prise de conscience**

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

**Résultats :**

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

**Bibliographie :**

Dépression et syndromes anxi-dépressifs, J.D.Gueff, S.Criquillon-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

## Echelle d'auto-évaluation : GDS

24.10.2001

### ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (GDS)

NOM :

Prénom :

Date :

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprenez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Chaque réponse marquée \* vaut un point.

**Score 0 à 5 : normal**

**Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression**

**Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression**

## Echelle d'auto-évaluation : BDI (150)

### Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

#### A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

#### B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

#### C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

#### D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

#### E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

#### F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

#### G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

**H**

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

**I**

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

**J**

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

**K**

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

**L**

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

**M**

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

**Résultats :**

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

**Bibliographie :**

Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D.Guelfi et Col, Ardo Médical  
Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Coimbra, Collection Scientifique Survector, 1985.

## ANNEXE 2 : Liste des antidépresseurs disponibles sur le marché

### Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques

DCI	NOM COMMERCIAL
Amitriptyline	LAROXYL®
Amoxapine	DEFANYL®
Clomipramine	ANAFRANIL®
Dosulépine	PROTHIADEN®
Doxépine	QUITAXON®
Imipramine	TOFRANIL®
Maprotiline	LUDIOMIL®
Trimipramine	SURMONTIL®

### Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

DCI	NOM COMMERCIAL
Citalopram	SEROPRAM®
Escitalopram	SEROPLEX®
Sertraline	ZOLOFT®
Fluoxétine	PROZAC®
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®
Paroxétine	DEROXAT®

### Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

DCI	NOM COMMERCIAL
Venlafaxine	EFFEXOR®
Duloxétine	CYMBALTA®
Milnacipran	IXEL®

### Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

DCI	NOM COMMERCIAL
Iproniazide	MARSILID®
Moclobémide	MOCLAMINE®

### Autres

DCI	NOM COMMERCIAL
Miansérine	ATHYMIL®
Mirtazapine	NORSET®
Tianeptine	STABLON®
Agomélatine	VALDOXAN®
Vortioxétine	BRINTELLIX®

**ANNEXE 3 : Liste des benzodiazépines disponibles sur le marché, classées en fonction de leur propriété principale**

\* Benzodiazépine à demi-vie courte (<20h)

\*\*Benzodiazépine à demi-vie longue (>20h)

<b>BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Alprazolam*	XANAX®
Bromazéпам**	LEXOMIL®
Clorzépace**	TRANXENE®
Clobazam**	URBANYL®
Diazéпам**	VALIUM®
Lorzéпам*	TEMESTA®
Oxazéпам*	SERESTA®
Prazéпам**	LYSANXIA®
Nordazéпам**	NORDAZ®

<b>BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Estazolam**	NUCTALON®
Flunitrazéпам**	ROHYPNOL®
Lormétazéпам*	NOCTAMIDE®
Loprazolam*	HAVLANE®
Nitrazéпам**	MOGADON®

<b>BENZODIAZEPINES ANTICONVULSIVANTES</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Diazéпам**	VALIUM®
Clonazéпам**	RIVOTRIL®
Clobazam**	URBANYL®

**ANNEXE 4 : Liste des neuroleptiques classiques disponibles sur le marché, classés selon leur propriété principale**

<b>AP sédatifs</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Lévomépromazine	NOZINAN®
Cyamémazine	TERCIAN®
Flupentixol	FLUANXOL®
Zuclopentixol	CLOPIXOL®
Pipampérone	DIPIPERON®
Sultopride	
Propériciazine	NEULEPTIL®
Tiapride	TIAPRIDAL®

<b>AP anti-productifs</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Halopéridol	HALDOL®
Pipothiazine	PIPORTIL®
Fluphénazine	MODECATE®
Dropéridol	DROLEPTAN®
Penfluridol	SEMAP®
Loxapine	LOXAPAC®

<b>AP anti-déficitaires</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Pimozide	ORAP®
Amisulpride	SOLIAN®

<b>POLYVALENT</b>	
<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Sulpiride	DOGMATIL®

**ANNEXE 5 : Liste des neuroleptiques atypiques disponibles sur le marché**

<b>DCI</b>	<b>NOM COMMERCIAL</b>
Clozapine	LEPONEX®
Olanzapine	ZYPREXA®
Rispéridone	RISPERDAL®
Aripiprazole	ABILIFY®
Palipéridone	TREVICTA®, XEPLION®

## ANNEXE 6 : Grille état des lieux OMEDIT 2019

Date de début d'hospitalisation : Cliquez ici pour taper du texte.

Date de l'ordonnance analysée : Cliquez ici pour taper du texte.

Informations relatives au patient			
<p><b>Age</b> : Cliquez ici pour taper du texte.</p> <p><b>Patient polypathologique (≥ 3 pathologies chroniques)</b> : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p><b>Sexe</b> : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></p> <p>Présence d'une hyponatrémie concomitante ou récente (≤ 1 mois*) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>  <i>*par rapport à la date de l'ordonnance analysée</i></p> <p>Présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/></p> <p>Présence d'une insuffisance respiratoire aiguë* ou chronique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>  <i>(pO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg ou SaO<sub>2</sub> &lt; 89% ou &lt; 8,0 kPa ou/et pCO<sub>2</sub> &gt; 6,5 kPa ou &gt; 50 mmHg)</i>  <i>*par rapport à la date de l'ordonnance analysée</i></p> <p>Présence d'une démence et/ou d'un syndrome confusionnel : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/></p>			
<b>Critère 1 : Nombre de <u>molécules</u> prescrites</b>			
<b>NB :</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compter « 1 » par DCI même si plusieurs voies d'administration sont prescrites (ex : VO et IV en si besoin)</li> <li>- Compter les molécules prescrites en « si besoin »</li> </ul>			
1.1 - Nombre de molécules prescrites <b>toutes classes confondues</b> (hors topiques à usage local)	Cliquez ici pour taper du texte.		
1.2 - Nombre d'antidépresseurs (cf. liste en annexe)	Cliquez ici pour taper du texte.		
1.3 - Nombre de neuroleptiques classiques (cf. liste en annexe)	Cliquez ici pour taper du texte.		
1.4 - Nombre de neuroleptiques atypiques (cf. liste en annexe)	Cliquez ici pour taper du texte.		
1.5 - Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie longue (cf. liste en annexe)	Cliquez ici pour taper du texte.		
1.6 - Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte (cf. liste en annexe)	Cliquez ici pour taper du texte.		
<b>Critère 2 : Prescription d'antidépresseurs non recommandés chez le sujet âgé dans le traitement de la dépression</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NR</b>

2.1.a - Antidépresseur imipraminique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.b - Antidépresseur imipraminique en première intention <i>Critère D2 STOPP et critère 4 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.a - Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.b - ISRS en présence d'une hyponatrémie concomitante ou récente ( $\leq$ 1 mois*) <i>*par rapport à la date de l'ordonnance analysée</i> <i>Critère D4 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Critère 3 : Prescription de neuroleptiques non recommandés chez le sujet âgé</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NR</b>
3.1.a - Neuroleptiques phénothiaziniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.b - Neuroleptiques phénothiaziniques en première intention <i>Critère D12 STOPP et critère 5 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2 - Neuroleptiques (autres que la Quétiapine ou la Clozapine) en présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy <i>Critère D6 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3 - Médicaments à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique : Bipéridène (AKINETON®), Trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®), Tropatépine (LEPTICUR®) <i>Critère D7 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4 - Neuroleptiques prescrits pour une insomnie (sauf dans le cadre d'une insomnie liée à une psychose, à une inversion du nyctémère ou à des troubles du comportement liés à une démence) <i>Critère D10 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Critère 4 : Prescription de benzodiazépines et apparentés non recommandés chez le sujet âgé</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NR</b>
4.1 - Benzodiazépine ou apparenté à longue demi-vie ( $\geq$ 20 heures) <i>Critère 10 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2 - Dose de benzodiazépine ou apparenté à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune (Alprazolam > 2 mg/j, Clotiazépam > 5 mg/j, Loprazolam > 0,5 mg/j, Lorazépam > 3 mg/j, Lormétazépam > 0,5 mg/j, Oxazépam > 60 mg/j, Zolpidem > 5 mg/j, Zopiclone > 3,75 mg/j) <i>Critère 27 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.3 - Benzodiazépine ou apparenté en traitement prolongé de plus de 4 semaines <i>Critère D5 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.4 - Si traitement de plus de deux semaines, posologie de benzodiazépine ou apparenté diminuée progressivement <i>Critère D5 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.5 - Benzodiazépine ou apparenté en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë* ou chronique ( $pO_2 < 60$ mmHg ou $SaO_2 < 89\%$ ou $< 8,0$ kPa ou/et $pCO_2 > 6,5$ kPa ou $> 50$ mmHg) <i>*par rapport à la date de l'ordonnance analysée</i> <i>Critère G5 STOPP</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Critère 5 : Prescription inadaptée de médicaments aux propriétés anticholinergiques</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NR</b>
5.1 - Médicament ayant des propriétés anticholinergiques en cas de démence et/ou d'un syndrome confusionnel <i>Critère D8 STOPP et critère 24 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2 - Hydroxyzine (ATARAX®), antihistaminique H1 <i>Critère D14 STOPP et critère 7 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3 - Prescription concomitante de plus de 2 psychotropes à effets anticholinergiques <i>Critère N1 STOPP et critère 9 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Critère 6 : Association non recommandée chez le sujet âgé</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NR</b>
6.1 - Association d'au moins deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique <i>Association d'au moins deux benzodiazépines ou apparentés ; au moins deux neuroleptiques ; au moins deux antidépresseurs</i> <i>Critère 33 de Laroche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Commentaires :</b>			

## ANNEXE : LISTE DES PSYCHOTROPES

### ANTIDEPRESSEURS

Antidépresseurs imipraminiques	Amitriptyline (LAROXYL®) Amoxapine (DEFANYL®) Clomipramine (ANAFRANIL®) Dosulépine (PROTHIADEN®) Doxépine (QUITAXON®) Imipramine (TOFRANIL®) Maprotiline (LUDIOMIL®) Trimipramine (SURMONTIL®)
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine	Citalopram (SEROPRAM®) Escitalopram (SEROPLEX®) Fluoxétine (PROZAC®) Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) Paroxétine (DEROXAT®) Sertraline (ZOLOFT®)
Inhibiteurs non sélectifs de recapture de la sérotonine	Duloxétine (CYMBALTA®) Milnacipran (IXEL®) Venlafaxine (EFFEXOR®)
IMAO	Iproniazide (MARSILID®) Moclobémide (MOCLAMINE®)
Autres antidépresseurs	Agomélatine (VALDOXAN®) Miansérine

	Mirtazapine (NORSET®) Tianeptine (STABLON®) Vortioxétine (BRINTELLIX)
--	---

## NEUROLEPTIQUES

Neuroleptiques classiques phénothiaziniques	Chlorpromazine (LARGACTIL®) Cyamémazine (TERCIAN®) Fluphénazine (MODECATE®) Lévomépromazine (NOZINAN®) Pipotiazine (PIPORTIL®) Propéricazine (NEULEPTIL®)
Neuroleptiques phénothiaziniques classiques non	Dropéridol (DROLEPTAN®) Flupentixol (FLUANXOL®, FLUANXOL LP®) Halopéridol (HALDOL®, HALDOL DECANOAS®) Loxapine (LOXAPAC®) Penfluridol (SEMAP®) Pimozide (ORAP®) Pipampérone (DIPIPERON®) Pipotiazine (PIPORTIL®) Sulpiride (DOGMATIL®) Tiapride (TIAPRIDAL®) Zuclopenthixol (CLOPIXOL®, CLOPIXOL AP ou ASP)
Neuroleptiques atypiques	Amisulpride (SOLIAN®) Aripiprazole (ABILIFY®, ABILIFY MAINTENA) Clozapine (LEPONEX®) Olanzapine (ZYPREXA®, ZYPADHERA®) Palipéridone (TREVICTA®, XEPLION®) Quétiapine (XEROQUEL®) Risperidone (RISPERDAL®, RISPERDALCONSTA®)

## BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

Benzodiazépines et apparentés à demi-vie longue (≥ 20 heures)	Bromazépam (LEXOMIL®) Chlordiazépoxyde (LIBRAX®) Clobazam (URBANYL®) Clonazépam (RIVOTRIL®) Clorazépate dipotassique (TRANXENE®) Diazépam (VALIUM®) Estazolam (NUCTALON®) Flunitrazépam (ROHYPNOL®) Loflazépate d'éthyle (VICTAN®) Nitrazépam (MOGADON®)
---	---

	Nordazépam (NORDAZ®) Prazépam (LYSANXIA®)
Benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte (< 20 heures)	Alprazolam (XANAX®) Clotiazépam (VERATRAN®) Loprazolam (HAVLANE®) Lorazépam (TEMESTA®) Lormétazépam (NOCTAMIDE®) Oxazépam (SERESTA®) Zolpidem (STILNOX®) Zopiclone (IMOVANE®)

### PSYCHOTROPES AYANT DES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES

- Antidépresseurs imipraminiques
- Neuroleptiques phénothiaziniques
- Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : Alimémazine (THERALENE®), Doxylamine (DONORMYL®)
- Anxiolytique aux propriétés anticholinergiques : Hydroxyzine (ATARAX®)

### MEDICAMENTS AYANT DE PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES NON PSYCHOTROPES :

- Antispasmodiques urinaires : Oxybutynine (DITROPAN®, DRIPTANE®), Solifénacine (VESICARE®), Toltérodine L-Tartrate (DETRUSITOL®), Fésotérodine (TOVIAZ®), Flavoxate (URISPAS®), Chlorure de Trospium (CERIS®, TROSPIPHARM®)
- Antalgique : Néfopam (ACUPAN®)
- Anti arythmique : Disopyramide (ISORYTHM®, RYTHMODAN®)
- Anticholinergiques centraux : Bipéridène (AKINETON®), Trihexyphénidyle (PARKINANE®, ARTANE®), Tropatépine (LEPTICUR®)
- Anticholinergiques périphériques : Atropine Injectable, Scopolamine
- Antispasmodiques gastrointestinaux : Scopolamine (SCOBUREN®, SCOPODERM®), Clidinium bromure-chlordiazépoxyde (LIBRAX®)
- Antipaludiques : Quinidine (QUINIMAX®)
- Antimigraineux : Pizotifène (SANMIGRAN®)
- Antihistaminiques aux propriétés anticholinergiques : Diménhydrinate (MERCALM®, NAUSICALM®), Diphénhydramine (NAUTAMINE®, ACTIFED JOUR ET NUIT®), Méclozine (AGYRAX®), Piméthixène (CALMIXENE®), Prométhazine (FLUISEDAL®, RHINATIOL®, TUSSISEDAL®), Oxomémazine (HUMEX®, TOPLEXIL®), Phéniramine (FERVEX®, FERVEX RHUME®), Tripolidine (ACTIFED RHUME®), Chlorphénamine (CLARIX ETAT GRIPPAL®), Cyproheptadine (PERIACTINE®), Bromphéniramine (DIMEGAN®), Méquitazine (PRIMALAN®)

## ANNEXE 7 : Tableaux de collecte des données pour l'étude 2

### Onglet 1 « Inclusion »

Patients (INITIALES)	Age	Polypathologie (>2 pathologies)	Données disponibles	INCLUSION ETUDE 1	PPI ATD ou asso d'ATD ?	PPI NL ou asso NL?	PPI BZD ?	PPI ANTICHOL ?	NOMBRE TOTAL DE PPI
INCLUSION ETUDE 2	NUMERO INCLUSION	Alternative médicamenteuse indiquée	Alternative médicamenteuse recherchée/mise en place	Pertinence clinique ? (0: rien n'est justifié 1: élément de justification 2: pertinent)	Identification et début de résolution des pb principaux identifiés			Commentaire (axes d'amélioration)	

### Onglet 2 « Grille étude 1 »

Patient	Date de début d'hospit	Date de l'ordo analysée	Age	Polypathologie	Sexe	Hyponatrémie concomitante ou récente	absence de bio (1)	QT long	Médicament à risque d'interaction (définition +++)	Sd métabolique ou risque	Maladie de Parkinson ou démence à corps de Lewy	Insuffisance respiratoire aiguë ou chronique (BPCO, SAOS, OAP, pneumopathie...)	Démence ou syndrome confusionnel ou terrain à risque de confusion	Nombre de molécules prescrites toutes classes confondues (hors tropiques à usage local)
Nombre d'antidépresseurs	Nombre de neuroleptiques classiques	Nombre de neuroleptiques atypiques	Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie longue	Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte	Antidépresseur imipraminique	ATD imipraminique en première intention	ISRS	ISRS en présence d'une hyponatrémie concomitante ou récente, QT long ou médicament à risque d'interaction	NL alors que Sd métabolique	Neuroleptiques phénothiaziniques	Neuroleptiques phénothiaziniques en première intention	Neuroleptiques (autres que la Quétiapine ou la Clozapine) en présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy		
Non-évocation de la démence à corps de Lewy alors que prodromes existants	Médicaments à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique	Neuroleptiques prescrits pour une insomnie	BZD ou apparentés à demi-vie longue	Dose de BZD ou apparenté à demi-vie courte supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépine ou apparenté en traitement prolongé de plus de 4 semaines	Si traitement de plus de deux semaines, posologie de benzodiazépine ou apparenté diminuée progressive	Benzodiazépine ou apparenté en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë* ou chronique	Médicament ayant des propriétés anticholinergiques en cas de démence et/ou d'un syndrome confusionnel	Hydroxyzine (ATARAX*), antihistaminique H1	Théralène	Prescription concomitante de plus de 2 psychotropes à effets anticholinergiques	Association d'au moins 2 psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique		

### Onglet 3 « ETUDE 2 : état des lieux »

N° INCLUSION	Date de début d'hospit	Date de l'ordo analysée	Age	Polypathologie	Sexe	Trouble psychiatrique caractérisé	Classification CIM10	Co-morbidités psychiatriques	Si oui, classification CIM10	Nombre de molécules prescrites toutes classes confondues (hors topiques à usage local)
--------------	------------------------	-------------------------	-----	----------------	------	-----------------------------------	----------------------	------------------------------	------------------------------	--

Nombre d'antidépresseurs	Nombre de neuroleptiques classiques	Nombre de neuroleptiques atypiques	Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie longue	Nombre de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte	Nombre de psychotropes total	Nombre de psychotropes de fond	Nombre de psychotropes à visée symptomatique	Ratio sympto/fond	Hydroxyzine ou Alimémazine	Médicaments à propriétés anticholinergiques en présence d'un sd confusionnel/démence	Prescriptions de 2 psychotropes à propriétés anticholinergiques
--------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	---	---	------------------------------	--------------------------------	--	-------------------	----------------------------	--	---

### Onglet 4 « Antidépresseurs »

N° INCLUSION	Molécules + Posologie	PPI 1 Antidépresseur imipraminique en première intention	Antidépresseur imipraminique en première intention	
			Chez un patient présentant un ou plusieurs critères de vulnérabilité (1)	A dose minimale chez un sujet résistant (2) sans comorbidité (1)

PPI 2 Association de 2 antidépresseurs	Association de 2 antidépresseurs									
	IRSNa + Mirtazapine/Miansérine	Si oui, dose intermédiaire pour effet synergique	Si oui, pleine dose de chaque pour efficacité optimale	IRS + Mirtazapine/Miansérine	Si oui, dose intermédiaire pour effet synergique	Si oui, pleine dose de chaque pour efficacité optimale	IRS + IRSNa	Forme sévère/résistante	Co-morbidité psy, neuro, algie, CV ?	Tolérance ? 1: bonne 0: pas bonne

PPI 3 ISRS en présence d'une hyponatrémie concomitante ou récente (<1 mois) (1)	PPI 4 Absence d'adaptation au terrain du patient	Absence d'adaptation au terrain du patient	
		Escitalopram ou Citalopram chez un patient avec QT long	Fluoxétine/ Paroxétine chez un patient avec traitement à risque d'interaction

### Onglet 5 « (1) Critères de vulnérabilité »

NUMERO PATIENT	Présence d'une hyponatrémie concomitante ou récente (≤ 1 mois)	Présence d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique	Absence d'un élément de bio pertinent pour le ttt actuel	Insuffisance hépatique ou rénale	Si oui, adaptation de la poso en conséquence	ATCD de chutes dans les 6 mois	Troubles extrapyramidaux	Pathologies neurologiques associées	Dépistage minimal cognitif
----------------	--	---	--	----------------------------------	--	--------------------------------	--------------------------	-------------------------------------	----------------------------

Si non, bilan prévu ou en cours	Présence d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy	Présence d'un trouble neurocognitif majeur autre	Algie	Maladie cardiovasculaire	Présence d'un FDR CV	FDR CV (détails)	Nombre de FDR CV	QT long
---------------------------------	--	--	-------	--------------------------	----------------------	------------------	------------------	---------

## Onglet 6 « (2) Niveau de résistance »

Numéro patient	Niveau de résistance pour la pathologie principale		
	Non résistant (<2 lignes)	Résistant (>2lignes)	Ultra-résistant (> 4 lignes)

## Onglet 7 « Neuroleptiques »

N° INCLUSION	Molécules + Posologie	PPI 1 NL phénothazinique	En première intention	PPI 2 NL autre que Clozapine ou Quétiapine en présence d'une maladie de Parkinson ou démence à corps de Lewy	NL autre que Clozapine ou Quétiapine en présence d'une maladie de Parkinson ou démence à corps de Lewy		
					Non-évoquant de la démence à corps de Lewy alors que prodromes existants	Si démence, prescription recontrôlée tous les 2 mois et information tracée si indication sur SPCD	Patient présentant un ou plusieurs critères de dangerosité

PPI 3 Associations de 2 AP	Associations de 2 AP								
	1APA et 1 AP	2 NL classiques dont Loxapine en occasionnel	2 NL atypiques	Forme résistante (2)	Switch en cours	Equilibre pathologie	Co-morbidité psy	Bonne tolérance	Crise suicidaire majeure

PPI 4 Médicaments à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique	nergique en traitement des effets extrapyramidaux		PPI 5 Neuroleptiques prescrits pour une insomnie	PPI 6 Absence d'adaptation terrain patient	Absence d'adaptation terrain patient
	Prescription par un neurologue	Essai préalable de diminution du traitement neuroleptique impliqué			Syndrome métabolique <b>Adaptation=0</b> si Olanzapine, Clozapine, Quétiapine <b>Adaptation =1</b> si Risperidone, Amisupride et Aripiprazole

## Onglet 8 « Benzodiazépines »

N° INCLUSION	Molécules + Posologie	Equivalent Lorazépam (>2 mg/j ?))	Association BZD	PPI 1 BZD en traitement prolongé de plus de 4 semaines	BZD en traitement prolongé de plus de 4 semaines		
					Equilibre de la pathologie sous BZD	Réévaluation à 2 mois	Bonne tolérance du patient / Absence d'EI imputable au traitement

PPI 2 Posologie non diminuée progressivement alors que traitement de plus de 2 semaines	Posologie non diminuée progressivement alors que traitement de plus de 2 semaines		PPI 3 Dose de BZD ou apparenté à demi-vie courte supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	Dose de BZD ou apparenté à demi-vie courte supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	
	Pathologie nécessitant l'arrêt rapide du traitement	Absence de justification		Crise suicidaire ou dépression non équilibrée	Patient de plus de 85 ans

111

PPI 4 BZD ou apparentés à demi-vie longue	BZD ou apparentés à demi-vie longue								PPI 5 Benzodiazépine ou apparenté en présence d'une insuffisance respiratoire aigüe* ou chronique
	Crise suicidaire ou anxiété majeure non contrôlée (ttt de fond adapté)	Crise suicidaire ou anxiété majeure non contrôlée (ttt de fond inadapté)	Essai préalable d'une BZD à demi-vie courte	Trouble anxieux caractérisé	Trouble anxieux résistant (2)	Absence de chutes dans les 6 mois (1)	Terrain vulnérable documenté (1)	Tolérance du patient évaluée	

## Onglet 9 « Charge anticholinergique »

N° patient	Molécules + Posologie	<b>PPI 1</b> <b>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques en cas de démence et/ou syndrome confusionnel</b>	<b>PPI 2</b> <b>Hydroxyzine (ATARAX®)</b>	Hydroxyzine (ATARAX®)	
				Contre-indication complète à une BZD ou un NL	Dose faible indiquée pour anxiété

<b>PPI 3</b> <b>Prescription concomitante de plus de 2 psychotropes à effets anticholinergiques</b>	Autre traitement à caractère anticholinergique		<b>Alimérazine (Théralène®)</b>	Charge anticholinergique de la prescription	
	Efficacité reconnue du traitement à effet anticholinergique dans la pathologie principale	Evaluation de ces effets anticholinergiques par rapport aux troubles provoqués par la pathologie		Selon échelle troubles cognitifs (<4 ok)	Selon échelle troubles périphériques (<5 ok)

**ANNEXE 8 : Calcul de la charge anticholinergique totale de la prescription**

*Rouge : charge anticholinergique significative – Vert : non significative*

N° patient	Charge anticholinergique de la prescription	
	Selon échelle troubles cognitifs (<4 ok)	Selon échelle troubles périphériques (<5 ok)
1	1	1
2	4	3
3	3	3
4	2	4
5	0	2
6	3	5
7	3	3
8	5	4
9	0	1
10	3	3
11	3	4
12	0	1
13	4	4
14	4	6
15	3	3
16	1	2
17	3	5
18	0	2
19	4	4
20	0	1
21	0	3
22	3	2
23	3	2
24	3	4
25	5	4
26	3	4
27	1	2
28	1	3
29	3	6
30	2	2
31	1	5
32	0	1
33	1	3
34	3	1

## ANNEXE 9 : Outils d'évaluation de la dépendance aux BZD

### Echelle ECAB (Source : HAS)



### Échelle ECAB

Échelle ECAB		
<b>Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)</b>		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments <b>tranquillisants</b> et/ou <b>somnifères</b> que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à <b>toutes</b> les propositions avec <b>une seule</b> réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné : .....		
	<b>Vrai</b>	<b>Faux</b>
1. OÙ que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score  $\geq 6$  permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

## Critères d'abus et de dépendance selon le DSM-IV (Source : HAS)

### - Critères d'abus du DSM-IV

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

### - Critères de dépendance du DSM-IV

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

**Noms- Prénoms :** HOUIX Morgane, Françoise, Géraldine

**Titre de la thèse :** Étude monocentrique observationnelle rétrospective visant à évaluer la pertinence clinique des prescriptions potentiellement inappropriées de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie

### Résumé de la thèse :

L'iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique majeur, d'autant plus quand elle concerne les sujets âgés, qui en sont les principales victimes. Les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) sont une des causes possibles d'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Une PPI peut être définie comme une prescription pour laquelle le rapport bénéfice/risque est défavorable au patient par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques. Les psychotropes font partie des classes médicamenteuses les plus à risque d'iatrogénie chez le sujet âgé devant leurs potentiels effets indésirables mais également dans le contexte de polypathologie et de polymédication fréquent chez le sujet âgé. Les modifications physiologiques de l'organisme entrent également en jeu. Pour diminuer la fréquence des PPI, des outils d'aide à la prescription ont été créés, parmi lesquels la liste de Laroche, les critères de Beers ou encore les critères STOPP/START. En 2019, l'OMEDIT Pays de la Loire a réalisé un état des lieux des PPI de psychotropes chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie. Un fort taux de PPI a été relevé pour chaque classe de psychotropes avec une prévalence de PPI plus élevée pour les benzodiazépines. Des durées trop longues de prescription, à des posologies trop élevées ou encore des prescriptions non indiquées ont été relevées. A partir de cet état des lieux, nous avons voulu nous intéresser à la pertinence clinique des PPI relevées. En effet, si selon les recommandations de bonnes pratiques, une prescription peut sembler inappropriée, le profil clinique du patient et ses antécédents médicaux ne peuvent-ils pas dans certains cas justifier cette prescription ? Nous avons défini la pertinence clinique comme l'apport d'un soin ou traitement approprié, nécessaire et choisi parmi d'autres alternatives comme étant le plus à même de produire les résultats attendus pour un patient donné. Ce travail mené en binôme pharmacien-psychiatre a permis de mettre en lumière une pertinence clinique pour plus de la moitié des prescriptions considérées comme inappropriées. Ces résultats soulignent l'intérêt de la prise en compte des spécificités de prescriptions chez le sujet âgé. Elle montre à la fois l'intérêt et les limites des critères définissant les PPI dans le contexte d'une hospitalisation en psychiatrie pour un trouble aigu chez des sujets âgés.

### **MOTS CLÉS** (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)

*IATROGENIE - SUJET AGE – PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIEES – PSYCHOTROPES – PERTINENCE CLINIQUE*

### **JURY**

- Présidente:** **Madame Sonia PROT-LABARTHE**, PU-PH en Pharmacie clinique, CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes
- Directeurs:** **Madame Fanny D'ACREMONT**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes
- Monsieur Samuel BULTEAU**, Docteur en Psychiatrie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes
- Membres du jury :** **Madame Sophie ARMAND – BRANGER**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CESAME
- Madame Vanessa BLOCH**, MCU-PH, HDR en Pharmacie, AP-HP & UFR Pharmacie de Paris Descartes