

Stefan Neuner-Jehle

Trop bien? – traitons la polypharmacie

Dans cet article, *PrimaryCare* poursuit la série sur la prévention quaternaire commencée l'an dernier [1,2]. Ce concept recouvre les mesures prises pour prévenir les interventions médicales ou les médicaments superflus et les dommages qui en découlent. Le présent article aborde la question de la polymédication ou *polypharmacie*, qui est le recours simultané à de nombreux médicaments chez un seul et même patient et qui comporte un potentiel de dommage pour la santé. Nous soulignons l'impact de la polymédication sur la santé des patients, et nous fournirons des méthodes et des outils facilement adaptables dans la pratique médicale face au problème de la polypharmacie.

La polymorbidité entraîne la polypharmacie

La boutade du titre est une allusion au fait qu'en pratique médicale, nous établissons quotidiennement des ordonnances dans lesquelles nous prescrivons des médicaments contre des maladies existantes ou à craindre. Nous en fixons la posologie et le mode d'administration et nous donnons au patient le droit de retirer le médicament. Il en découle cependant un allongement progressif des listes de médicaments des patients: la recherche et l'industrie découvrent de nouvelles substances et trouvent (ou inventent) de nouvelles indications pour des produits pharmaceutiques existants; les patients, toujours mieux informés, veulent bénéficier du progrès médical et ils désirent des traitements. Il est probable que cette évolution soit due avant tout à l'augmentation avec l'âge des polymorbidités chroniques: les données du projet FIRE (Family medicine ICPC-Research using Electronic medical records), en cours actuellement dans les cabinets de médecins de famille en Suisse montrent que 15,7% des patients de nos cabinets sont polymor-

bides. Ce taux augmente nettement avec l'âge des patients: entre 60 et 70 ans, un tiers des patients sont atteints de plusieurs maladies simultanées nécessitant traitement, et entre 70 et 80 ans, ils sont plus de 40% [3] (fig. 1).

Epidémiologie de la polypharmacie

Ces maladies multiples, symptomatiques ou faisant craindre pour la santé demandent presque toutes une intervention médicamenteuse. Résultat: selon une étude danoise, 8,3% de l'ensemble de la population considérée prennent entre deux et quatre médicaments par jour moyen, et 1,2% plus de cinq médicaments [4]. La prise de cinq médicaments au moins définit habituellement la polypharmacie. En appliquant les taux de cette étude à la population de notre pays, nous obtenons un chiffre de 100 000 personnes au moins qui seraient sous polypharmacie en Suisse. La forte corrélation entre l'âge et la polymorbidité évoquée plus haut vaut également pour la polypharmacie: deux tiers des personnes de plus de 70 ans prenant des médicaments en consomment plus de cinq [4], et plus de 12% des femmes américaines de plus de 65 ans prennent même 10 médicaments ou davantage [5]. En Suisse, si nous nous en référons à la population qui fréquente nos cabinets médicaux, les données du projet FIRE forment un tableau similaire: les patients polymorbides prennent en moyenne 5,7 médicaments (écart-type 5,3), par contre les patients non polymorbides du groupe de comparaison, ne consomment «que» 2,7 médicaments (écart-type 3,7). Nous pouvons affirmer sans ambages que plus une personne devient âgée et malade, plus elle prend de médicaments sur une longue durée. A quels dangers s'expose-t-elle alors?

Environ deux tiers des personnes d'un certain âge sont surmédiquées ou traitées de façon insuffisante ou inappropriée.

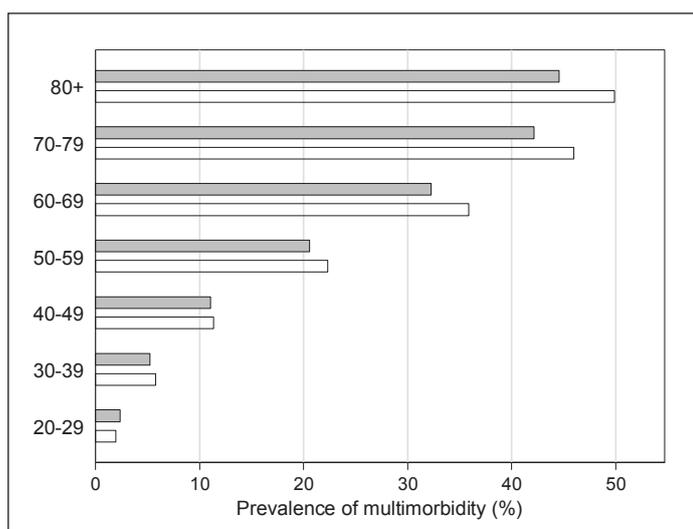


Figure 1
Histogramme horizontal de la prévalence de la polymorbidité au cabinet médical (définie par la coexistence simultanée de deux ou de plusieurs maladies chroniques). Données issues du projet suisse FIRE (n=26481, barres grises = hommes) [3].

La polypharmacie comporte un potentiel de réactions indésirables

Quiconque prend deux médicaments court un risque d'interaction indésirable des médicaments de 13%. Il semble que l'étiologie de ce phénomène s'explique par une compétition des substances au sein des voies métaboliques hépatiques (système enzymatique cytochrome P). Avec quatre médicaments, ce risque s'élève à 38%, et avec sept médicaments ou plus il atteint 82% [6]. Les conséquences ne se font pas attendre: 2,5 à 6,5% des hospitalisations de l'ensemble de la population sont associées à la prise de médicaments, et ce taux est nettement plus élevé chez les personnes d'un certain âge [7]. Une étude suédoise sur une durée de trois ans a montré un lien évident entre la polymédication et les hospitalisations nécessaires chez des patients de plus de 75 ans [8]. Non seulement la polypharmacie engendre une morbidité avec issue fatale, mais elle génère également des coûts inutiles.

En outre, une étude norvégienne a montré que la relation entre les effets indésirables des médicaments et le nombre de médicaments consommés ne commence pas à cinq mais à deux médicaments déjà, et que le risque d'effets indésirables augmente quasi-linéairement de 8,6% par médicament additionnel [9].

Médication excessive, insuffisante ou inappropriée

Chez les personnes d'un certain âge, le problème est encore plus complexe. On reste perplexe devant les risques auxquels la polypharmacie, le traitement *insuffisant* («underuse») et le traitement *inapproprié* («inappropriate medication») exposent la santé des patients. Citons quelques chiffres à ce propos: chez 43% des patients gériatriques consommant cinq médicaments ou davantage on relève *simultanément* un traitement insuffisant (défini comme l'absence d'ordonnance de médicament alors qu'il existe une indication médicale et qu'il n'y a pas de contre-indication). Le collectif de comparaison de patients du même âge *sans* polymédication ne recevait des traitements insuffisants que dans 13,5% des cas (OR 4,8; IC 95%: 2,0-11,2) [10]. Une étude effectuée par des pharmacologues et des gériatres et portant sur le même sujet a montré un taux de 64% de traitements insuffisants, et même un taux de 65% de traitements erronés parmi les patients d'un certain âge sous polypharmacie, le traitement erroné se définissant comme étant appliqué en l'absence d'indication, comme une duplication ou comme figurant sur la liste de Beers, voir plus bas [11]. Dans cette étude, le nombre de médicaments inadéquats était proportionnel au nombre de médicaments consommés.

Ces chiffres sont effarants. Paradoxalement, nous disposons de peu de données sur la prise de conscience des médecins de famille au sujet de la polymédication, sur les méthodes qu'ils utilisent pour vérifier leurs listes de médicaments et sur les outils auxquels ils ont recours pour éviter la polypharmacie [12]. Nous ne connaissons pas non plus les raisons qui mènent à la polypharmacie: le désir du patient est-il d'importance? Sommes-nous si convaincus de l'efficacité des substances et jugeons-nous le potentiel d'effets indésirables comme négligeable? Craignons-nous de nous voir reprocher des traitements insuffisants? Sommes-nous trop négligents par rapport aux listes de médicaments en raison de pression du temps ou de manque d'intérêt?

Outils permettant de prévenir la polypharmacie chez les personnes d'un certain âge

Critères de Beers

Au travers d'une consultation itérative Delphi avec un groupe d'experts gériatres et pharmacologues, Beers et collègues ont abouti en 1991 à un consensus sur une liste de 30 médicaments auxquels il faudrait renoncer chez des résidents de homes pour personnes âgées et de homes médicalisés, indépendamment du diagnostic et des substances pharmaceutiques déjà prescrites. En 1994, cette liste a été élargie aux personnes âgées résidant à leur domicile, puis elle a été modifiée en 1997 et en 2002 [13]. Comme de nombreux médicaments ne sont pas autorisés ou pas habituels en dehors des États-Unis, les pays suivants ont développé des listes analogues adaptées à leurs besoins: Canada, France, Irlande, Norvège et Allemagne (voir plus bas). Dans le marché suisse des médicaments, la liste de Beers n'est que d'une utilité limitée: une grande partie des substances figurant sur la liste ne sont pas autorisées ou pas coutumières chez nous. Toutefois nous y rencontrons quelques «vieilles connaissances» desquelles il faut se souvenir, sous peine d'en oublier les signaux d'alarme.

- Les AINS comportent un risque d'hémorragies gastro-intestinales, de lésions rénales et d'événements cardiovasculaires.
- Les spasmolytiques tels que l'oxybutynine (Ditropan®), entraînent souvent des effets anticholinergiques, de sédation et d'affaiblissement.
- Les antidépresseurs tricycliques sont à proscrire pour les mêmes raisons chez les patients âgés. La R-fluoxétine ne semble pas être

une solution de remplacement idéale, en raison de sa longue demi-vie et du risque aggravé d'agitation et de confusion.

- La sensibilité aux benzodiazépines est plus élevée chez les personnes âgées: le risque de confusion, de sédation et de chutes est accru – et si toutefois ces substances sont nécessaires, il faut prescrire des médicaments à faible dose dont l'effet est de court terme, tels que Seresta®.
- Les antihistaminiques de la première génération entraînent une sédation et des effets secondaires anticholinergiques. C'est pourquoi la prudence est de rigueur lors d'administration d'hydroxyzine (Atarax®) contre le prurit. Certains patients ont recours à la diphenhydramine (Nardyl®) en tant que somnifère – la confusion et la sédation sont cependant fréquentes.
- La digoxine, au spectre thérapeutique étroit et au risque cumulatif lors d'insuffisance rénale, est tombée en désuétude depuis un certain temps déjà. Cordarone® est utilisée en remplacement lors de tachyrythmies auriculaires, avec l'inconvénient de prolonger le QT, de troubler la fonction thyroïdienne et de n'être pas vraiment efficace chez les personnes âgées.
- Les antihypertenseurs demandent de la vigilance lors de la prescription de substances à effet rapide et non retardé telles que la nifédipine (Adalate®), car chez les patients d'un certain âge ils peuvent entraîner une hypotension orthostatique avec lesquelles.

La liste PRISCUS

Petra Thürmann, professeure de pharmacologie clinique à Witten/Allemagne, a entrepris récemment une refonte de la liste négative de Beers dans le cadre médical germanophone, en procédant une nouvelle fois à une consultation d'experts Delphi, sur mandat des autorités sanitaires allemandes lors d'une opération en faveur de la sécurité médicamenteuse [14]. Cette liste présente les avantages suivants: le choix des préparations, qui correspondent à peu de choses près aux médicaments courants dans notre pays, la proposition d'alternatives et de mesures de monitoring et les recommandations posologiques. PRISCUS (en latin: vénérable) devient ainsi une liste semi-positive. Dans sa version élargie en ligne, on y trouve en outre des liens vers des indications sur l'état actuel de fiabilité des recommandations et vers une bibliographie étendue. Mais dans sa structure, cette liste suit le modèle de la liste de Beers. Qu'y ai-je vu de nouveau?

- Dosé à plus de 5mg, le zolpidem (Stilnox®, Zolpidem®) n'est pas vraiment meilleur que les benzodiazépines.

Tableau 1

Index d'adéquation thérapeutique (Medication Appropriateness Index, MAI) [15].

Index d'adéquation thérapeutique MAI – dix questions

1	Y a-t-il une indication claire?
2	Le médicament est-il efficace? L'efficacité l'emporte-t-elle sur le risque?
3	La dose est-elle correcte?
4	La posologie est-elle correcte?
5	Le médicament présente-t-il des interactions avec d'autres médicaments?
6	Le médicament présente-t-il des interactions avec des maladies diagnostiquées?
7	Existe-t-il des directives d'administration spécifiques à ce médicament?
8	Y a-t-il une duplication de prescription (du même médicament ou de médicaments utilisés pour le même usage)?
9	La durée du traitement est-elle appropriée?
10	Existe-t-il des options moins coûteuses?

- Les risques liés aux neuroleptiques classiques sont bien connus; et parmi ceux qui grèvent les neuroleptiques atypiques, on relève un risque d'agranulocytose pour la clozapine (Leponex[®], Clopin[®] Eco), et une mauvaise tolérance au-dessus de 10mg pour l'olanzapine (Zyprexa[®]); les résultats sont meilleurs avec la rispéridone (Risperdal[®]) et la pipampérone (Dipiperon[®]).
- Parmi les spasmolytiques urinaires, la toltérodine (Detrusitol[®]) et la solifénacine (Vesicare[®]) entraînent des effets indésirables anticholinergiques avec allongement du QT, et il en va de même de l'oxybutynine (Ditropan[®]). Il semble que le Trospium (Spasmo Urgenin[®] Neo) soit une meilleure solution de remplacement. Comme dans d'autres domaines d'indications, on ne cesse de souligner l'efficacité des options non médicamenteuses (par ex. la gymnastique du plancher pelvien et la thérapie comportementale).

MAI

Le «Medication Appropriateness Index» (MAI) a été développé en 1996 pour évaluer systématiquement les différents aspects d'une médication [15]. Il comprend dix questions auxquelles il faut répondre séparément pour chaque médicament (tab. 1). En parcourant ces questions, le lecteur averti pensera qu'il mène déjà ces réflexions de façon régulière et spontanée chaque fois qu'il prescrit un nouveau médicament ou qu'il contrôle une liste de médicaments. Le MAI offre toutefois l'avantage d'inciter systématiquement à réserver les instants nécessaires à cette évaluation critique. Et il est probable que le passage en revue se solde par la disqualification de l'un ou l'autre des médicaments de la liste, d'autant plus si elle est longue. Exemples: le pa-

Tableau 2

L'algorithme de Good-Palliative-Geriatric-Practice (GPGP) [16].

Veillez discuter les points suivants avec le patient resp. la personne de confiance

- | | |
|---|--|
| 1 | Existe-t-il un consensus basé sur les preuves quant à l'utilisation de ce médicament, dans cette indication et avec cette posologie, chez un patient de cette tranche d'âge et avec ce degré de perte d'autonomie? Les avantages l'emportent-ils sur l'ensemble des effets indésirables potentiels connus? |
| | Oui: poursuivre le médicament à la même posologie |
| | Non ou incertain: passer au point 2 |
| 2 | Est-ce que l'indication de ce médicament semble fondée et pertinente en regard de la tranche d'âge et du degré de perte d'autonomie du patient? |
| | Non: arrêter le médicament |
| | Oui: passer au point 3 |
| 3 | Les effets indésirables potentiels connus de ce médicament l'emportent-ils sur les bénéfices escomptés chez un patient âgé et en perte d'autonomie? |
| | Oui: arrêter le médicament |
| | Non: passer au point 4 |
| 4 | Y a-t-il des symptômes indésirables ou des signes qui pourraient être liés à ce médicament? |
| | Oui: changer de médicament |
| | Non: passer au point 5 |
| 5 | Existe-t-il un autre médicament dont le bénéfice thérapeutique pourrait être supérieur à celui du médicament en question? |
| | Oui: changer de médicament |
| | Non: passer à 6 |
| 6 | Peut-on réduire la posologie sans risque significatif? |
| | Oui: réduire la dose |
| | Non: poursuivre avec ce médicament à la même posologie |

tient doit-il vraiment prendre deux ou trois antalgiques, le paracétamol est-il encore nécessaire en comédication avec des antalgiques centraux (points 2 et 8)? Ses douleurs ont-elles diminué spontanément suite à un allègement ou à d'autres mesures, et l'antalgique ne sert-il que de réserve (point 1)? Le paracétamol pourrait-il être la cause du dérapage de l'anticoagulation orale (point 5)? Face à une rétention d'urine post-rénale par hyperplasie de la prostate, ne faudrait-il pas réduire de moitié la dose des médicaments éliminés par le rein (point 6)?

En rapport avec la recherche d'interactions médicamenteuses (critère 5), il existe déjà des bases de données informatisées utilisées avant tout par les pharmaciens et les spécialistes en pharmacologie clinique.

Une étude d'intervention israélienne récente [16] a montré le grand potentiel de la remise en question systématique de longues listes de médicaments: après discussion avec les patients, leurs proches et leur médecin de famille, un algorithme similaire au MAI (tab. 2) a été appliqué à 70 patients âgés de 67 à 102 ans prenant en moyenne 7,7 médicaments. Cette mesure a conduit à l'arrêt de 4,2 médicaments en moyenne par patient – c.-à-d. de plus d'un médicament sur deux. Seuls 2% des traitements médicamenteux interrompus ont dû être repris en raison d'une apparition de symptômes au cours de l'intervalle d'observation qui s'étendait sur 19 mois en moyenne. Les interruptions n'ont provoqué aucun événement préjudiciable ou létal. Bien au contraire, 88% des patients ont déclaré se sentir mieux, et une amélioration prodigieuse des fonctions cognitives a même été observée chez certains d'entre eux (augmentation entre 9 et 16 points du score MMS).

Conseils pratiques

Evaluation indépendante des listes de médicaments par des collègues experts

Autre mesure d'une efficacité remarquable, surtout chez les malades chroniques: le passage en revue des listes de médicaments actuelles par des collègues experts qui, n'ayant pas contribué à la médication actuelle, peuvent décider en toute liberté si l'on peut renoncer à un médicament. Ce principe est appliqué avant tout en routine hospitalière: souvenez-vous de votre formation postgraduée et de la cascade d'évaluations où le médecin du service concerné, le chef de clinique et le médecin chef passaient successivement en revue la liste de médicaments.

Fixer des priorités, un œil rivé sur l'efficacité et l'autre sur les effets indésirables

Quels sont les quatre à cinq médicaments auxquels il faut absolument recourir pour atténuer le problème et exercer un effet positif sur l'évolution de la maladie? En début d'article, nous avons vu que le risque d'effets indésirables s'accroît avec chaque substance nouvelle. Par conséquent, *il faut absolument* poser certaines questions critiques, tout spécialement lorsque les patients ont un certain âge:

- Quels sont les médicaments qui ne sont pas destinés au traitement des troubles actuels mais à un traitement préventif, et dont les effets ne se feront sentir que dans plusieurs années?
- Quelle est la probabilité que le patient soit encore en vie à ce moment-là? Son espérance de vie y suffit-elle?
- L'efficacité du médicament est-elle avérée mais faible (par ex. avec un NNT proche de 100), se peut-il que le risque d'effets indésirables associé soit plus élevé (par ex. avec un NNH inférieur à 100)? Le médicament exerce-t-il encore un effet notable lorsqu'il vient s'ajouter aux substances déjà prescrites (utilité marginale) [2]?



Echange de rôles

Si j'étais moi-même patient, est-ce que je prendrais tous ces médicaments? Fort de mes compétences et de mon expérience en médecine, lesquels laisserais-je de côté? La plupart d'entre nous n'aiment pas particulièrement avaler des comprimés, et il est parfois utile de se confronter à ses propres émotions.

Primum nil nocere

Si le tableau s'aggrave et s'il est probable que cette détérioration soit due à la polymédication du patient, une réduction radicale de la liste peut produire des résultats spectaculaires. Ainsi, en situation palliative, observons-nous parfois un rétablissement surprenant lorsque nous arrêtons (presque) complètement un traitement médicamenteux – dans ces cas, il s'avère rétrospectivement que la détérioration clinique était due à la pharmacothérapie.

L'âge et la fonction rénale – plaidoyer en faveur de la demi-dose

Avec l'âge, les modifications des volumes de distribution et de la composition des protéines de l'organisme exercent une influence sur l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments. Mais chez le patient d'un certain âge, c'est la fonction rénale qui détermine la posologie de nombreux médicaments dont l'élimination se fait essentiellement par le rein. La formule de Cockcroft-Gault permet de calculer la clairance de la créatinine en fonction de l'âge, du poids corporel et de la créatinine sérique. Il faut donc s'attendre à ce que cette clairance se situe entre 30 et 60 ml/min à partir de 70 à 80 ans, ce qui correspond environ à la moitié de la fonction rénale du «jeune adulte». D'où la recommandation de prescrire à un patient d'un certain âge la moitié de la dose conseillée. Cette recommandation est valable pour la plupart des médicaments (exception notoire: les diurétiques de l'anse).

Conclusions

Lorsque nous allongeons les listes de médicaments au fur et à mesure de l'accroissement du nombre de maladies, nous devons garder à l'esprit les risques considérables que nous prenons au détriment de nos patients. Pour limiter ou restreindre les traitements, surtout chez le patient gériatrique, nous pouvons facilement faire appel aux stratégies et mesures suivantes:

- adopter une «liste négative» des médicaments à éviter (en prenant pour modèle la liste de Beers ou la liste PRISCUS), et l'appliquer;
- évaluer systématiquement chaque médicament selon des critères d'indication, d'efficacité, de durée, de potentiel d'effets indésirables, de potentiel d'interactions, de posologie et de double emploi (en s'appuyant sur le MAI);
- établir un ordre de priorité en retenant les médicaments les plus importants pour le bien-être du patient;

- s'interroger sur ce que nous serions prêts à consommer nous-mêmes, et en quelle quantité;
- même si l'intention de raccourcir la liste de médicaments est bonne, nous ne devons pas courir le risque de traiter insuffisamment les patients;

Dès la prochaine visite ou consultation, essayez – pour autant que la situation le permette – d'éviter de prescrire une médication supplémentaire et d'intervenir plutôt par une action de «prévention quaternaire».

Acronymes

NNT = number needed to treat, NNH = number needed to harm.

Remerciements

Je tiens à remercier les docteurs Oliver Senn et Vladimir Kaplan, Zurich, pour la transmission des données FIRE.

Références

- 1 Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M. Quartäre Prävention, eine Aufgabe für Hausärzte. *PrimaryCare*. 2010;10(18):350–4.
- 2 Neuner-Jehle S. Kritischer Blick auf die Prävention – wann ist weniger mehr? *PrimaryCare*. 2010; 10(19):363–8.
- 3 Chmiel C, Bhend H, Senn O, Zoller M, Rosemann Th and the FIRE study group. The fire project. A milestone for research in primary care in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;140:w13142.
- 4 Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *European J Clin Pharmacol*. 1997;53:1.
- 5 Kaufmann DW, Kelly JP, Rosenberg L et al: Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337.
- 6 Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high-risk population. *Am J Emergency Med*. 1996;14:447–50.
- 7 Gallagher P, Barry P, O'Mahony D: Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharmacy and Therapeutics*. 2007; 32:113–21.
- 8 Klarin I, Wimo A, Fastbom J: The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population based study of very old. *Drugs and Aging*. 2005;22:69–82.
- 9 Viktil K, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacology*. 2006;63(2):187–94.
- 10 Kuijpers M, van Marum R, Egberts A, Jansen P. The OLDY (old people drugs and dysregulations) study group: Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacology*. 2008;65(1):130–3.
- 11 Steinmann MA, Landefeld SC, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ: Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. *J Am Geriatric Soc*. 2006;54(10):1516–23.
- 12 Fulton MM, Riley Allen E: Polypharmacy in the elderly: A literature review. *J Am Acad Nurse Practitioners*. 2005;17(4):123–32.
- 13 Fick DM, Cooper JW, Wade W et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults – results of a US Consensus Panel of experts. *Archives Intern Med*. 2003;163:2716–24.
- 14 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;107:543–51. Ausführliche Liste unter www.priscus.net einsehbar.
- 15 Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK et al. A randomised, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med*. 1996;100:428–37.
- 16 Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Intern Med*. 2010; 170(18):1648–54.

Correspondance:

Dr Stefan Neuner-Jehle, MPH
 Institut für Hausarztmedizin und Versorgungsforschung Zürich
 Pestalozzistrasse 24
 8091 Zürich
sneuner@bluewin.ch