

# Polypharmacie

Walter E. Haefeli

Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Medizinische Klinik (Kreihl Klinik), Universitätsklinikum Heidelberg, Allemagne

## Quintessence

- La polypharmacie (prescription concomitante de plus de quatre médicaments) se pratique généralement chez les patients âgés.
- Ces associations médicamenteuses sont uniquement efficaces et sûres lorsque des mesures particulières d'assurance qualité sont prises pour éviter les interactions, les erreurs de dosage et les contre-indications.
- En parallèle, il faut combattre rigoureusement l'exposition insuffisante des patients (et donc le manque d'efficacité) liée à une absence de prescription (underuse), la prise irrégulière des médicaments (noncompliance) ou les problèmes d'administration.
- Etant donné que les preuves relatives au traitement des patients multimorbides sont très insuffisantes et que les recommandations se concentrent sur des pathologies isolées, les mesures thérapeutiques doivent particulièrement tenir compte des préférences des patients afin de ne pas mettre en péril l'équilibre souvent fragile sur lequel repose l'autonomie des patients.

## Introduction

En raison de l'allongement de l'espérance de vie (et donc de l'augmentation de la multimorbidité) et de l'élargissement des options pharmacologiques dans la prévention primaire et secondaire, davantage de traitements sont nécessaires et ces traitements sont initiés plus tôt et à plus long terme. Conséquence directe: il est souvent nécessaire de prescrire simultanément plus de quatre substances (polypharmacie). Les différentes conditions garantant de l'efficacité, de la sécurité et de la faisabilité d'une association médicamenteuse s'en trouvent ainsi modifiées. En parallèle, il convient de s'assurer que les patients sont capables d'assumer les exigences accrues nécessaires pour le bon déroulement du traitement et d'adapter individuellement les mesures médicales afin de tenir compte de la complexité du traitement (fig. 1 )



Walter E. Haefeli

## Enjeux

### Conflits au niveau de la combinaison médicamenteuse

#### Interactions médicamenteuses

Lorsque plusieurs médicaments sont administrés à un même patient, il en résulte des combinaisons médicamenteuses qui peuvent s'influencer réciproquement (interactions, fig. 2 )

Ces interactions peuvent concerner l'action des médicaments (interaction pharmacodynamique) ou leur cinétique (interaction phar-

macocinétique). En cas de prescription de 10 médicaments à des personnes âgées, 10 interactions potentiellement graves sont observées en moyenne; en cas de prescription de 15 médicaments, le nombre d'interactions peut même s'élever à 20, ce qui souligne l'importance d'un contrôle adéquat. En raison de ces interactions pharmacodynamiques, la prescription concomitante de certains médicaments devrait être considérée comme contre-indication car le risque d'évènements indésirables graves peut être élevé. Chez les personnes âgées, il convient d'être particulièrement vigilant pour les associations d'anticoagulants avec des antiagrégants plaquettaires (complications hémorragiques) ou d'anticholinergiques avec des médicaments sédatifs, car ces associations peuvent être à l'origine d'états confusionnels ainsi que de troubles de la mobilité et de l'équilibre, eux-mêmes susceptibles de limiter la capacité à accomplir les activités quotidiennes.

A l'inverse, les combinaisons provoquant des interactions pharmacocinétiques sont le plus souvent gérables, nécessitant néanmoins des modifications du schéma posologique [1]. Des modifications de dose sont nécessaires pour les associations avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques (par ex. réduction de la dose de simvastatine à au maximum 20 mg/j en cas d'administration concomitante d'amiodarone ou de vérapamil); les moments d'administration doivent être modifiés lorsque des médicaments administrés en même temps interagissent au niveau de la voie d'administration (par ex. solutions pour perfusion incompatibles avec formation d'un précipité dans le tube de perfusion ou formation d'un complexe insoluble dans l'estomac [par ex. antiacide et inhibiteur de la gyrase]).

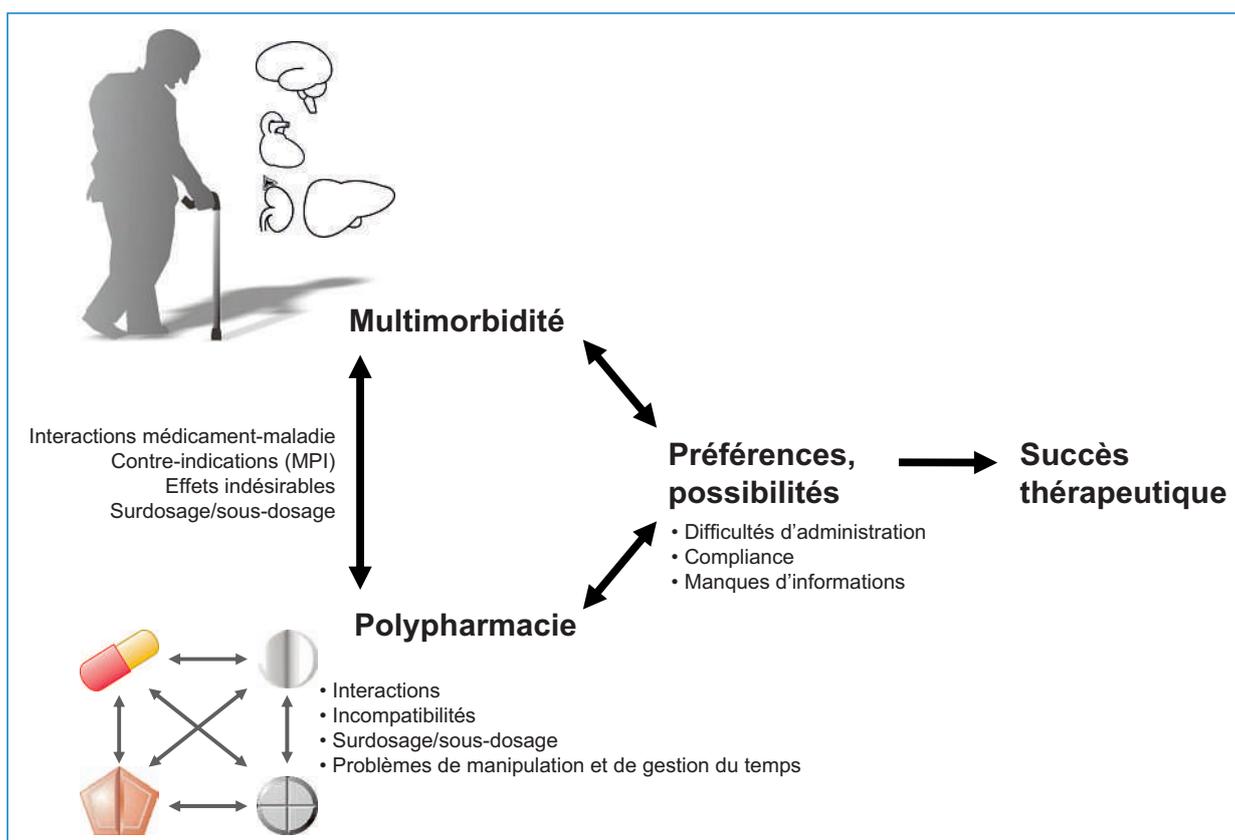
#### Surdosages

Les surdosages ne sont pas uniquement fréquents dans le cadre d'interactions, mais ils s'observent également lorsque d'autres troubles de l'élimination ne sont pas pris en compte ou en cas de prescriptions doubles. Dans ces cas, la combinaison adroite et la réduction des médicaments permettent de simplifier les traitements et par ex. d'influencer positivement plusieurs morbidités avec un même traitement (par ex. anticoagulation sans aspirine à faible dose, alpha-bloquants en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate et d'hypertension, inhibiteurs de l'ECA en cas d'hypertension et de néphropathie).

#### Abréviations

MPI = médicament potentiellement inapproprié  
MAI = medication appropriateness index

Ce travail a en partie été financé par une aide à la recherche octroyée par le Ministère fédéral de l'éducation et de la recherche d'Allemagne (#01GK0801 et #01ET1004B).



**Figure 1**

Besoin de coordination pour le traitement d'association en cas de multimorbidité: La présence simultanée de plusieurs maladies (multimorbidités) signifie que plus de quatre médicaments doivent souvent être prescrits (polypharmacie) et que les comorbidités doivent également être prises en compte car certains médicaments peuvent être contre-indiqués (MPI), avoir un autre profil d'effets indésirables ou devoir être dosés différemment. Néanmoins, la polypharmacie signifie également qu'il peut y avoir des prescriptions doubles, que des interactions entre des médicaments nécessitent une gestion particulière et que le besoin d'information des patients et les exigences qu'ils doivent assumer augmentent pour une bonne conduite du traitement. Par conséquent, la connaissance exacte des préoccupations, des craintes, des exigences thérapeutiques (préférences) et des capacités des patients est déterminante, car tous ces facteurs ont une influence sur la compliance et finalement, sur le succès thérapeutique.

### **Bilan pour la pratique**

En raison de la fréquence et du degré de sévérité des interactions médicamenteuses, une vérification des interactions potentielles devrait être réalisée lors de chaque extension d'une combinaison médicamenteuse, et ce avant tout pour éviter les interactions pharmacodynamiques souvent responsables d'hospitalisations. Par ailleurs, il convient d'identifier les substances ayant des actions similaires au sein d'une combinaison médicamenteuse afin de quantifier leur action pharmacologique globale et si nécessaire, réduire le traitement.

### **Conflits entre les médicaments et les comorbidités**

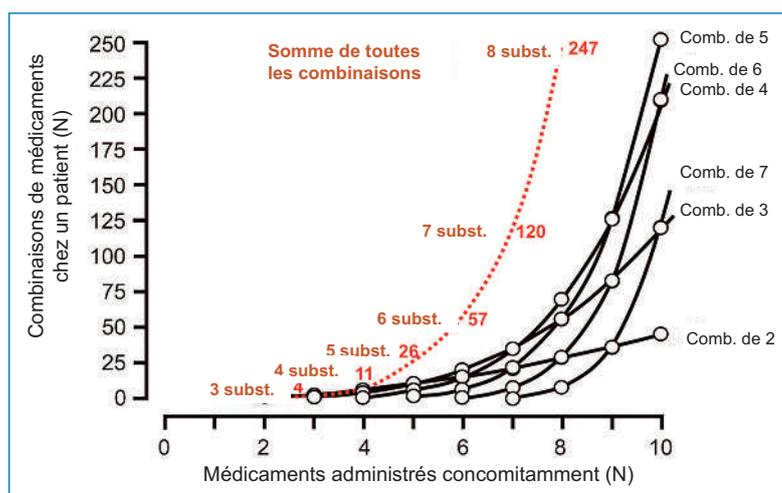
#### **Conflits et interactions entre médicament et maladie (*drug-disease interactions*) sur la base des recommandations thérapeutiques**

En cas de traitement de plusieurs maladies en respectant les recommandations thérapeutiques à ce sujet, des concepts thérapeutiques peuvent s'influencer réciproquement voire se contredire. Ainsi, en cas d'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants peuvent par ex. entraîner une réduction considérable de la mortalité, qui est douteuse en cas d'asthme coexistant. Les associa-

tions médicamenteuses (par ex. aspirine à faible dose avec AINS) peuvent également rendre nécessaire l'administration de médicaments supplémentaires (inhibiteurs de la pompe à protons). L'application irréfléchie des recommandations thérapeutiques peut dès lors se traduire non seulement par des interactions médicamenteuses, mais également par des conflits entre les comorbidités et le traitement (*drug-disease interactions*). Ainsi, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, il convient d'éviter les substances ayant une action antidopaminergique centrale (comme par ex. de nombreux neuroleptiques, certains antidépresseurs tricycliques) et la présence d'une cirrhose hépatique sévère exclut le recours à de nombreux médicaments par mesure de précaution (par ex. paracétamol, diazépam). De même, pour certaines comorbidités, il existe des risques supplémentaires connus; les neuroleptiques atypiques devraient par ex. être évités chez les patients déments (augmentation suspectée de la mortalité).

#### **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale est une comorbidité qui impose une grande vigilance. Liée à l'âge et à la présence d'autres maladies (par ex. diabète), elle est fréquente



**Figure 2**

Avec le nombre croissant de médicaments administrés, le nombre de combinaisons médicamenteuses (combinaison de deux, trois, quatre médicaments ou plus) augmente également. Ainsi, lorsque cinq médicaments sont par ex. administrés, il se forme dans l'organisme 10 combinaisons de deux, 10 combinaisons de trois, cinq combinaisons de quatre et une combinaison de cinq et il faut vérifier le potentiel d'interactions entre chacune de ces combinaisons car de nombreuses associations médicamenteuses peuvent moduler l'intensité des effets des différents médicaments ou l'action des différents médicaments (interactions). Par conséquent, lors de chaque modification de traitement, il convient de vérifier les interactions potentielles afin de maximiser la sécurité et l'efficacité de la combinaison médicamenteuse (modifié d'après [6]).

chez les sujets âgés et nécessite une modification de la dose pour un médicament sur sept, mesure qui n'est néanmoins pas appliquée dans la majorité des cas. Il s'agit de l'une des erreurs de prescription les plus fréquentes, à l'origine de coûts accrus et d'allongements des durées d'hospitalisation. Pour l'individualisation des doses en cas d'insuffisance rénale, il existe des outils électroniques, qui permettent d'évaluer rapidement la nécessité d'une modification posologique et l'ampleur de cette modification (par ex. [www.dosing.de](http://www.dosing.de)).

#### *Bilan pour la pratique*

Lorsque des médicaments sont combinés pour le traitement de plusieurs maladies indépendantes et lorsqu'un nouveau diagnostic est posé au cours d'une association médicamenteuse établie, il convient de vérifier soigneusement la présence de contre-indications. La prescription périodique (au moins à des intervalles annuels) de contrôles de laboratoire pour détecter des altérations de la fonction rénale fait également partie des bonnes pratiques de surveillance.

#### *Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) – prescription inappropriée et sur-prescription (misuse et overuse)*

Une partie des prescriptions sont inadéquates dans la mesure où elles ne sont pas (ou plus) indiquées (overuse) ou déjà couvertes par un autre traitement (prescriptions doubles). Néanmoins, elles peuvent également être inadéquates car elles font courir un risque inacceptable au patient individuel, par ex. lorsqu'il existe des alternatives mieux tolérées ayant une efficacité similaire (misuse). Environ 5% des patients âgés reçoivent des MPI et sont ainsi exposés à des risques évitables. Des listes regroupant les médicaments associés à des

risques chez les sujets âgés (par ex. liste de Beers aux Etats-Unis) ont été établies. La liste la plus récente, qui englobe à présent aussi les médicaments du marché d'Europe centrale, est la liste Priscus des médicaments dont l'utilisation devrait être considérée de manière critique chez les patients âgés, car ces substances présentent un rapport bénéfice-risque défavorable alors que des alternatives moins risquées sont disponibles [2]. Bon nombre de ces listes (y compris Priscus) mentionnent pour certaines substances des facteurs modulateurs qui ont un impact considérable sur le risque en cas d'utilisation chez les sujets âgés. Ainsi, pour certaines substances, le profil de risque peut changer avec l'âge croissant (par ex. survenue fréquente de complications hémorragiques graves chez les sujets de plus de 74 ans sous prasugrel).

#### *Bilan pour la pratique*

La recherche en routine des MPI lors de chaque nouvelle prescription et de chaque nouveau diagnostic posé constitue un standard de qualité des bonnes pratiques de prescription.

#### **Underuse et non-compliance**

Bien que les patients avec polypharmacie reçoivent déjà beaucoup de médicaments, l'impasse est souvent faite sur des médicaments pertinents (underuse). Même si toutes les mesures doivent bien entendu être prises pour éviter les traitements au bénéfice douteux associés à de nombreux risques, la limitation du traitement à un nombre déterminé de médicaments (par ex. 7) n'est pas justifiée car elle introduirait une part d'aléatoire dans les traitements et ne tiendrait pas compte des besoins des patients; des évènements évitables de type accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hospitalisation ne constituent pas une alternative acceptable à l'initiation d'un médicament supplémentaire. Ainsi, il convient de ne pas priver les patients âgés de traitements ayant une efficacité bien documentée (par ex. bêta-bloquants en cas de cardiopathie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque, traitement antihypertenseur, anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire) sans raisons valables.

A la fois une insuffisance de prescription (underuse) et des difficultés à respecter les schémas posologiques (non-compliance) sont à l'origine d'une exposition médicamenteuse insuffisante et d'hospitalisations évitables des patients vulnérables. La non-compliance est très fréquente et elle est souvent supérieure à 50% pour les traitements chroniques. La compliance thérapeutique dépend du nombre de prises nécessaires [3] et du nombre de préparations prescrites et elle peut ainsi être améliorée grâce à la prescription ingénieuse de préparations à libération prolongée et de préparations combinées. Il est indispensable d'encourager une compliance adéquate car le bénéfice thérapeutique est plus faible lorsque seules des fractions des doses nécessaires sont prises. Par ex. pour les statines, des taux d'adhésion thérapeutique supérieurs à 66% sont associés à une diminution de moitié de la mortalité par rapport à la prise de seulement 0–33% des doses prévues.

**Tableau 1. Informations essentielles pour la conduite correcte et motivée d'un traitement d'association par le patient.**

Élément	Indispensable pour:
Nom du médicament	Adhésion thérapeutique
Dose individuelle	Adhésion thérapeutique
Intervalle d'administration	Adhésion thérapeutique
Durée du traitement	Adhésion thérapeutique
Mode d'administration/conseils d'administration	Adhésion thérapeutique
Indication	Souhait du patient
Effets indésirables	Souhait du patient
Délai d'entrée en action	Souhait du patient

### Bilan pour la pratique

La non-compliance est humaine et elle est fréquente en cas de polypharmacie. Il est dès lors essentiel de mettre en place des mesures conséquentes visant à favoriser la compliance, telles que distribuer au patient des informations écrites sur son traitement (tab. 1 ↻), aborder le thème de la compliance thérapeutique au cours d'une discussion ouverte, conseiller régulièrement le patient (par ex. par téléphone) et simplifier les traitements (produits combinés, préparations à libération prolongée, pas de fragmentation). En revanche, il ne faut pas faire l'impasse sur les médicaments essentiels visant à traiter des maladies qui, non traitées, pourraient avoir des conséquences catastrophiques sur la qualité de vie des patients (par ex. accident vasculaire cérébral).

### Préférence du patient

En fin de vie, la qualité de vie (à laquelle contribuent largement l'absence de douleurs, l'autonomie et la mobilité) est souvent d'une importance primordiale pour les patients, alors que l'allongement de la durée de vie perd de l'importance. Ainsi, il convient de connaître les bénéfices cliniques des traitements disponibles et les durées nécessaires pour les atteindre. En même temps, il est nécessaire de vérifier quels effets indésirables doivent être attendus et à quel degré de sévérité et comment les objectifs thérapeutiques sont influencés par ces effets indésirables. Il faut également estimer si les effets indésirables attendus auront une influence très délétère sur la qualité de vie du patient et s'ils risquent de compromettre par ex. sa mobilité (activités quotidiennes, index de Barthel), ses capacités mentales et donc éventuellement son autonomie (par ex. anticholinergiques). A cet effet, il est nécessaire de réaliser une évaluation ciblée, qui aide à hiérarchiser les problèmes de santé pertinents et à éviter les conséquences néfastes de la polypharmacie en termes d'observance et de capacités fonctionnelles.

### Bilan pour la pratique

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'outils standardisés pour déterminer la préférence d'un patient. Par conséquent, ce point doit être clarifié lors d'une conversation ouverte d'une durée suffisamment longue.

### Administration des médicaments

Lorsqu'une combinaison médicamenteuse adaptée aux spécificités individuelles des patients est finalement déterminée, celle-ci doit encore être administrée correctement. Il est évident que des difficultés de manipulation des médicaments sont associées à une non-compliance car les patients qui ne parviennent pas à ouvrir les emballages, à fragmenter les comprimés ou à avaler les gélules ne prennent pas les médicaments. Par ailleurs, de nombreux patients éprouvent des difficultés avec la prise de formulations liquides (tout particulièrement de gouttes oculaires). Comme les problèmes d'administration sont corrélés à l'adhésion thérapeutique, il est particulièrement important de former correctement le patient, de remédier aux problèmes d'administration et le cas échéant, de reconnaître les obstacles insurmontables.

Ainsi, l'administration à proprement parler des médicaments est un facteur tout à fait déterminant dans la polypharmacie. En cas de polypharmacie, il est fréquent que des médicaments doivent être pris à différents moments de la journée. A côté des quatre moments de prise classiques (matin – midi – soir – nuit), l'administration des médicaments est souvent aussi conditionnée par la prise de nourriture (avant, avec ou après le repas) et par d'autres facteurs inhérents aux associations médicamenteuses (respect d'une durée suffisamment longue entre l'administration des quinolones et des suppléments calciques). Ainsi, la gestion temporelle représente un défi particulier pour les patients. En tant que médecin traitant, le fait de se représenter le planning thérapeutique d'un patient est une démarche profitable et utile car dans de nombreux cas, il est possible de simplifier pertinemment les traitements en prescrivant des préparations combinées, des formulations à libération prolongée ou des médicaments de la même classe thérapeutique ayant une demi-vie plus longue (par ex. ramipril au lieu de captopril) et par ex. d'éviter au patient de devoir fragmenter des comprimés (ce qui est pénible et souvent difficile pour eux) en prescrivant une préparation plus faiblement dosée [4].

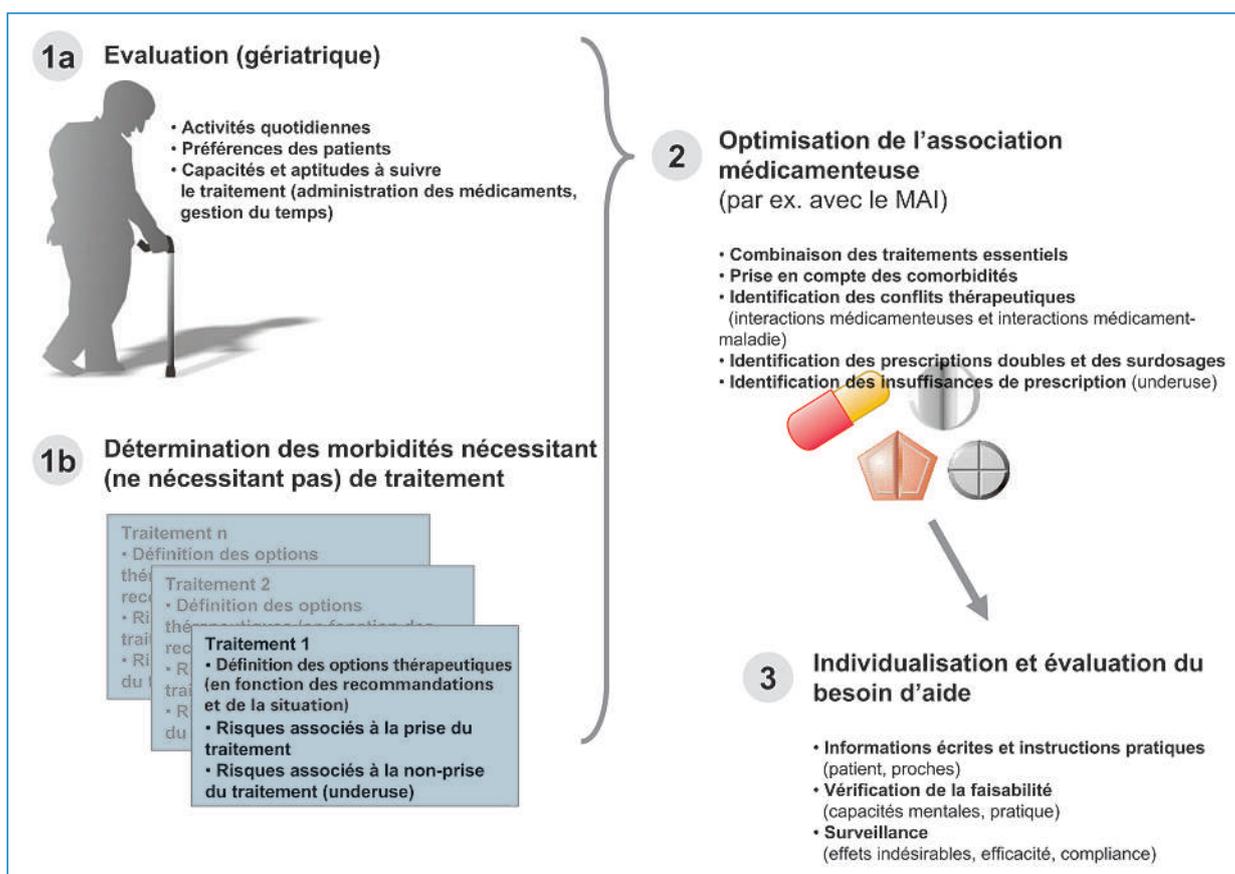
### Bilan pour la pratique

Les éventuels problèmes d'administration devraient être abordés lors de chaque contact avec le patient; lorsqu'ils sont incontournables, les modes d'administration compliqués comme les injections, les inhalations, le fractionnement de comprimés et l'application de gouttes devraient être régulièrement contrôlés (évaluation pratique) et si nécessaire, enseignés au patient (démonstration pratique et instructions écrites).

### Information du patient

En général, pour qu'un traitement puisse se dérouler correctement, le patient doit connaître au moins cinq informations au sujet de chaque médicament (tab. 1). Ces informations doivent également être remises au patient sous forme écrite, ce qui permet d'améliorer considérablement les connaissances et la compliance du patient.

Mis à part ces détails techniques essentiels, qui sont indispensables pour une conduite correcte du traite-



**Figure 3**

Marche à suivre pour garantir la qualité d'un traitement d'association: La prescription en toute sécurité d'un traitement d'association doit se faire en plusieurs étapes. Idéalement, il convient de déterminer dans un premier temps quelles sont les attentes du patient vis-à-vis du traitement et quelles sont les possibilités de mise en œuvre du traitement (1a). Ensuite, le traitement idéal est défini pour chaque diagnostic nécessitant un traitement (1b), puis la combinaison médicamenteuse est définie en tenant compte des deux aspects (2); à cet effet, il peut être utile de recourir à un index d'adéquation thérapeutique (medication appropriateness index – MAI) élargi (cf. tab. 2). Ensuite, des instructions sont données au patient quant à la bonne manière de prendre le traitement et il est vérifié si le patient est en mesure de le suivre conformément aux instructions (3).

ment, d'autres informations sont d'une importance majeure pour les patients. Ainsi, ils s'intéressent particulièrement aux effets indésirables de leurs traitements et contrairement à l'idée largement répandue selon laquelle l'explication détaillée des effets indésirables potentiels nuirait à l'adhésion thérapeutique, la compliance n'est en rien affectée et les effets indésirables ne sont pas plus fréquents; en revanche, un lien correct entre les effets indésirables et le médicament est certainement plus souvent établi [5]. Les patients s'intéressent moins aux informations relatives aux coûts et au délai d'entrée en action des médicaments.

Lors de la discussion au sujet des avantages et des inconvénients d'un traitement potentiel, il faudrait de préférence préciser au patient les modifications associées au médicament en termes de risque absolu. Dans les notices des médicaments et les informations professionnelles, les effets indésirables sont typiquement mentionnés sous forme de risque absolu alors que les recommandations thérapeutiques et les publications scientifiques ont tendance à rapporter les effets sous forme de réduction relative du risque, ce qui suscite de plus grands espoirs et complique l'évaluation du bénéfice potentiel.

## Limites dans la polypharmacie

L'efficacité et la sécurité des associations médicamenteuses prises sur le long terme ne sont généralement pas connues; ces paramètres n'ont guère fait l'objet d'études et ils ne sont donc pas mentionnés dans les recommandations thérapeutiques. Ce constat vaut tout particulièrement pour le traitement des tableaux cliniques n'ayant pas de liens pathogéniques entre eux et pour lesquels les données collectées dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché ne sont par conséquent pas pertinentes.

L'efficacité de bon nombre de traitements n'a pas été étudiée chez les sujets âgés de sorte que ces traitements nécessitent souvent une extrapolation aux patients multimorbides, population pour laquelle une efficacité et une sécurité identiques ne peut donc pas être assumée d'emblée. En revanche, il a été montré que précisément cette catégorie de patients tirait aussi souvent profit des traitements pertinents.

Comme l'état des patients multimorbides souvent âgés peut changer en l'espace d'une courte période, le succès d'un traitement et sa sécurité peuvent aussi changer, d'où l'importance d'une réévaluation continue des associations médicamenteuses.

**Tableau 2. Index d'adéquation thérapeutique (MAI) élargi.**

Existe-t-il une indication pour chaque substance prescrite (overuse)?
Existe-t-il une prescription pour chaque indication nécessitant un traitement? (underuse)
Les substances choisies sont-elles efficaces en l'état actuel? (surveillance des effets)
Les substances choisies sont-elles sûres en l'état actuel? (surveillance des effets indésirables, <i>misuse</i> , MPI)
Les doses sont-elles correctes? (fonction rénale, MPI, surdosage, sous-dosage)
Y a-t-il des prescriptions doubles inutiles?
Existe-t-il des alternatives plus économiques ayant une efficacité similaire?
Les instructions ont-elles été dispensées correctement et par écrit?
La durée de traitement est-elle adéquate?
Y a-t-il des interactions cliniquement pertinentes avec les traitements concomitants? (interactions médicamenteuses)
Y a-t-il des interactions cliniquement pertinentes avec les comorbidités ou avec l'âge? (interactions médicament-maladie, contre-indications, MPI)
Les instructions sont-elles réalisables?
La manipulation et l'administration des médicaments est-elle garantie? (démonstration pratique et vérification, intervention d'aidants)
La compliance est-elle garantie? (volonté et possibilités du patient ou de ses aidants)

## Mesures

Cet article a pour but d'illustrer que chez les patients multimorbides, un traitement pharmacologique adéquat impose des règles plus complexes et que bien souvent, des preuves moins solides sont disponibles par rapport au traitement d'une maladie isolée. Ainsi, la mise en œuvre correcte d'une polypharmacie est tout un art qui, à côté de la prescription correcte des substances individuelles, requiert une prise en compte adéquate des traitements concomitants et des comorbidités, la résolution des conflits entre les standards

## CME [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

- Chez les patients sous polypharmacie, le traitement peut être allégé et amélioré grâce aux mesures suivantes, à l'exception de:
  - Prescription de préparations à libération prolongée.
  - Prescription de préparations ayant une longue demi-vie.
  - Prescription de comprimés non sécables.
  - Arrêt du traitement.
  - Prescription de préparations combinées.

thérapeutiques, la vérification de la faisabilité du traitement chez un patient donné, une surveillance attentive et la réelle prise en compte de l'opinion (préférence) du patient (fig. 3 ). Les preuves étant souvent très limitées, il existe un grand besoin d'harmonisation de ces concepts et il est nécessaire de connaître les préférences des patients et de s'en inspirer pour recommander un traitement. Les questions essentielles qui devraient être clarifiées lors de la vérification périodique d'un traitement d'association sont présentées dans le tableau 2 .

C'est uniquement en ayant cette compréhension qu'il est possible de se rapprocher de l'objectif de traiter le patient et pas uniquement ses maladies.

### Correspondance:

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli  
Abteilung Klinische Pharmakologie und  
Pharmakoepidemiologie  
Medizinische Klinik (Kreih Klinik)  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 410  
D-69120 Heidelberg  
[walter.emil.haefeli\[at\]med.uni-heidelberg.de](mailto:walter.emil.haefeli[at]med.uni-heidelberg.de)

### Références

- Hafner V, Grün B, Markert C, Czock D, Mikus G, Haefeli WE. Arzneimittelinteraktionen. *Internist*. 2010;51:359-70.
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:543-51.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
- Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate pill splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:1065-73.
- Berry DC, Michas IC, Gillie T, Forster M. What do patients want to know about their medicines; and what do doctors want to tell them? A comparative study. *Psychol Health* 1997;12:467-80.
- Haefeli WE, Martin-Facklam M. Kombinationstherapien und Arzneimittelwechselwirkungen. In: Haefeli WE, Seibert-Grafe M, Gleiter CH (Hrsg). *Arzneimittel-Kombinationstherapie*. Sankt Augustin: Gardez! Verlag; 2002. p. 1-12.

- Les médicaments potentiellement inappropriés administrés dans le cadre d'une polypharmacie chez les patients âgés sont à l'origine d'effets indésirables accrus et il s'agit entre autres des substances suivantes, à l'exception de:
  - Benzodiazépines (par ex. flurazépam)
  - Anticholinergiques (par ex. oxybutynine)
  - Antidépresseurs tricycliques (par ex. amitriptyline)
  - Phenprocoumone
  - Indométacine