



HAL
open science

Optimisation de la prise en charge médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée : diffusion d'un guide local et évaluation de la qualité de la prescription par mesure de la conformité des posologies à la fonction rénale

Prudence Gibert

► To cite this version:

Prudence Gibert. Optimisation de la prise en charge médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée : diffusion d'un guide local et évaluation de la qualité de la prescription par mesure de la conformité des posologies à la fonction rénale. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00736573

HAL Id: dumas-00736573

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00736573>

Submitted on 28 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES
COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE CHEZ LA
PERSONNE AGEE HOSPITALISEE : DIFFUSION D'UN GUIDE LOCAL ET
EVALUATION DE LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION PAR MESURE DE LA
CONFORMITE DES POSOLOGIES A LA FONCTION RENALE**

Par

Melle Prudence GIBERT

Née le 25 mars 1986 à Gouvieux (60)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 21 septembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mr le Professeur Jean CALOP

Directeur de thèse : Mr le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Membres : Mme le Docteur Anne BOYER

Mme le Docteur Sylvie MAZIERE

Mr le Docteur Pierrick BEDOUCH

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A **Jean Calop**, pour nous avoir offert la possibilité de découvrir la Pharmacie au lit du malade et de croire en son avenir. Merci de vos conseils et de vos encouragements dans ce projet.

A **Gaëtan Gavazzi**, pour nous accueillir et nous intégrer dans ton service de Gériatrie et m'avoir fait découvrir cette discipline. Merci de tes nombreux conseils, de ta disponibilité à toute heure, de ton soutien et de m'avoir proposé ce projet.

A **Sylvie Mazière**, pour m'avoir accueillie dans le service et permis de trouver encore plus de sens à ce que peut être une équipe multidisciplinaire. Merci pour les bons moments partagés durant ce semestre et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A **Pierrick Bedouch**, pour communiquer ton enthousiasme pour la Pharmacie Clinique. Merci pour tes précieux conseils en méthodologie et en statistiques et de ta présence dans ce jury.

A **Anne Boyer**, d'avoir accepté de juger ce travail. Nos chemins se sont croisés à Clermont-Ferrand, en souvenir de ces bons moments.

Aux équipes rencontrées tout au long de l'internat, merci du temps que vous passez à nous former et de nous donner l'envie de faire ce métier,

Aux externes, internes et pharmaciens qui ont accepté de m'aider grandement dans le recueil de données,

A Sébastien, pour ces heures passées à faire des statistiques sous le soleil de la pharmacie Vercors. Merci pour ton aide et tes enseignements !

Aux belles rencontres de l'internat :

A Pampam, pour ta joie, ta folie, ta rigueur et ton amitié,

A Jo, pour nos souvenirs caladois, ta motivation et nos fous-rires,

A Marion Leponey, pour la colloq et une amitié née autour d'une binch à parler de Pearl Buck,

A Roro, Marjo, Steph, Marion D, Manu, Marie, Julie, les autres poneys, Seb, Joss, Mat', Mout', Sarfat', et les autres aussi : merci de laisser de si bons souvenirs...

Aux plus récemment rencontrés : « Brubru », Carlito, Raggaz' et Maad, merci pour votre soutien et votre bonne humeur ces derniers mois,

A mes amis de plus longue date,

A Khiem, Armelle et la Toon, pour ces bons moments des années passées sur les bancs de la fac et bien ailleurs,

A la prépa beignet, aux jumeaux et à Laure, pour être toujours là depuis toutes ces années,

A ma Ju, pour nos souvenirs joyeux,

A Gautier, merci pour ta bonne humeur au quotidien, ta patience et ton écoute dans les moments difficiles,

A mes frères Hadrien et Antoine et ma sœur Mélanie, un g'and me'ci pou' vos encouragements,

A Joachim et Léanne pour votre joie de vivre,

A mes parents, merci de nous accorder votre confiance et votre soutien depuis toujours. Merci d'avoir su nous guider jusqu'ici.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURE ET TABLEAUX	9
LISTE DES ABBREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
PRÉSENTATION DE L'ARTICLE	15
Abstract	15
Introduction.....	16
Material and methods	18
Study design	18
Description of CPOE system and clinical pharmacy activities	19
Survey on prescribing behavior in the elderly and renal impairment.....	20
Statistical analysis.....	20
Results	21
Drug adjustment to RF.....	22
Determinants associated with a calculation of RF in MR	23
Determinants associated with an appropriate adjustment to RI.....	23
Description of non-adapted drugs.....	27
Prescribing behavior in the elderly and renal impairment.....	28
Discussion and conclusion.....	29
DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	33
CONCLUSIONS.....	37
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXE Guide de prescription chez la personne âgée	43

INDEX DES FIGURE ET TABLEAUX

Figure 1: Flow chart describing study population	22
Table 1: Socio-demographic description of patients aged > 75 years with DAR in their prescription and comparison between patients with and without calculation of RF present in MR.....	24
Table 2: Factors associated with presence of calculation of RF in MR in univariate and multivariate analysis (n=400)	25
Table 3: Factors of appropriate dosage of DAR in patients with RI in univariate and multivariate analysis (n=286)	26
Table 4: Description of non-adapted drugs (n=114).....	27

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CKD :	Chronic Kidney Disease
CG :	Cockroft-Gault Formula
CPOE :	Computerized Physician Order Entry
CI :	Confidence Interval
CrCl :	Creatinine Clearance
DAR :	Drug with Adjustment Required
ENEIS :	Enquêtes Nationales sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins
EPP :	Evaluation des Pratiques Professionnelles
GFR :	Glomerular Filtration Rate
HAS :	Haute Autorité de Santé
MR :	Medical Record
MDRD :	Modification of Diet in Renal Disease Study Formula
OR :	Odd Ratio
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PI :	Pharmacist Intervention
PMSA :	Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé
RF :	Renal function
RI :	Renal Insufficiency
SPC :	Summary of Product Characteristics

INTRODUCTION

Les individus, organes et fonctions vieillissent à leur rythme et déclinent sous l'influence du temps et des épreuves qu'ils subissent. Un consensus sur la définition d'un âge à partir duquel un individu est qualifié d'« âgé » est dans ce sens difficile à établir au sein d'une population. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe un seuil à 65 ans, moyenne qui s'applique à l'ensemble des pays du monde, sans distinction du niveau socio-économique. L'évolution démographique et la perception actuelle des individus et de la société sur la vieillesse montrent que le seuil pourrait être plutôt placé à 75 ans. Dans ses rapports sur la personne âgée, la Haute Autorité de Santé (HAS) définit une personne âgée comme une personne ayant un âge supérieur à 75 ans ou d'un âge supérieur à 65 ans et polypathologique.

Il n'est plus à démontrer que le sujet âgé, du fait de sa fragilité, est à risque d'iatrogénie et notamment d'iatrogénie médicamenteuse. La réduction des effets indésirables graves est une priorité réglementairement établie dans cette population depuis la loi du 9 août 2004 n°2004-806 relative à la politique de santé publique. Concernant plus précisément la personne âgée, cette loi fixe en outre parmi sa centaine d'objectifs, de parvenir dans un délai de 5 ans à la réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées. Dans la première enquête ENEIS menée en 2004 au sein des établissements de santé, 39 % des événements indésirables graves étaient dus à des médicaments et étaient évitables dans presque la moitié des cas (1). La réédition de l'enquête en 2009 n'a permis d'observer aucun progrès notable dans la réduction des effets indésirables graves en milieu hospitalier (2).

Les recommandations professionnelles sur la prise en charge de la personne âgée sont grandissantes ces dernières années : l'ancienne Agence Française de Sécurité Sanitaire des

Aliments et Produits de Santé (AFSSAPS) a publié en 2005 une mise au point intitulée « Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé » (3). En 2005, la HAS a également mis à disposition des prescripteurs une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé » (PMSA) ayant pour objectif de permettre de gérer au mieux le risque iatrogénique majoré dans cette population, de favoriser l'observance médicamenteuse et d'éviter les prescriptions inutiles (4,5). D'autres recommandations sur divers sujets telle la prescription des psychotropes chez le sujet âgé, ont été émises par la HAS (6,7).

La version 2010 du manuel de certification des établissements de santé de la HAS consacre un item spécifique à la prise en charge médicamenteuse. Le critère 20b, entre autres, demande aux établissements de santé soignant des personnes âgées de conduire une démarche d'amélioration de leur prise en charge médicamenteuse.

Enfin, l'arrêté du 6 avril 2011 définit les modalités d'une étude des risques encourus par les patients dans la prise en charge médicamenteuse. Il prévoit qu'une attention particulière soit portée notamment aux patients à risque, c'est-à-dire « les patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux qui ont un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...) ».

Dans le cadre de cette certification V2010, le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble a proposé parmi les actions à mettre en œuvre, l'élaboration d'un guide de prescription à destination des prescripteurs, des pharmaciens cliniciens et des étudiants. Nous

avons construit ce guide selon deux parties : La première comporte des éléments de sensibilisation sur l'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée ; la seconde est un document d'aide à la prescription chez le patient âgé qui rappelle les grands principes de prescription et de révision de l'ordonnance chez le sujet âgé et qui fournit des supports d'aide à la prescription. Les supports ont été créés à partir des documents de référence de la HAS et de l'ancienne AFSSAPS sur la personne âgée, de la littérature nationale et internationale qui concerne l'iatrogénie médicamenteuse. Il s'agit de 5 listes qui regroupent les :

- dix principaux médicaments inappropriés chez le sujet âgé
- dix principaux « médicaments inappropriés en fonction du terrain » : il s'agit de relier une comorbidité ou une indication à un médicament dont l'indication sera considérée inappropriée si le patient présente cette comorbidité ou cette indication.
- médicaments à marge thérapeutique étroite : la liste n'est pas exhaustive mais rappelle les principaux médicaments à marge thérapeutique étroite que l'on est susceptible de rencontrer chez le sujet âgé.
- dix principaux effets indésirables iatrogènes médicamenteux que l'on rencontre dans cette population. Pour chaque effet indésirable, sont apposés les médicaments les plus fréquemment incriminés dans la littérature. Nous avons fait le choix de partir de l'effet indésirable plutôt que du médicament pour faciliter la recherche de la cause médicamenteuse par le clinicien et favoriser le réflexe iatrogénique.
- dix principales interactions médicamenteuses. Au-delà de l'association des médicaments présents dans le tableau des effets indésirables iatrogènes médicamenteux, nous

intégrons les interactions de type pharmacocinétique notamment entre inhibiteurs enzymatiques et anti-vitamines K.

Toutes ces listes, à l'exception de celle des médicaments à marge thérapeutique étroite, ont été soumises à un collège de 9 gériatres du sillon Rhône-Alpin. La première version diffusée de ce guide est disponible sur l'intranet du CHU depuis janvier 2012 et se trouve en annexe de ce travail.

Puis nous avons donc envisagé d'évaluer la qualité des prescriptions des patients de plus de 75 ans, sur la base d'enquêtes au moins annuelles. Cette démarche a été présentée et validée en commission de prescription de l'établissement.

Nous présentons ici les résultats de la première enquête au sein de notre CHU, qui a été réalisée en juin 2012 dans l'ensemble des unités de soins susceptibles d'accueillir des patients âgés de plus de 75 ans. L'objectif principal était de mesurer, sur une journée donnée, la conformité de l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale de tous les patients de plus de 75 ans hospitalisés au sein de notre établissement. Les objectifs secondaires de ce travail s'intéressaient à l'étude des facteurs associés à la présence d'une évaluation de la fonction rénale dans les dossiers médicaux et à une adaptation correcte des posologies des médicaments, aux risques encourus lorsque les médicaments n'étaient pas adaptés, et enfin à décrire les habitudes des prescripteurs en termes d'adaptation des posologies.

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE

Assessment of renal function and drug dosage adjustment in hospitalized elderly patients: problems which are known but still exist

Abstract

- Background:** Older patients are particularly exposed to adverse drug effects. Renal insufficiency in the elderly has to be considered since consequences in drug metabolism and elimination exists.
- Objective:** To report whether Renal Function (RF) was calculated and recorded in medical records (MR) and whether drug dosages were adjusted to RF in patients aged 75 years and over.
- Study design:** Cross sectional study performed in June 2012
- Setting:** Medical wards of University Hospital of Grenoble, where Computerized Physician Order Entry system is used.
- Patients:** Hospitalized patients aged 75 years and over and admitted to hospital at least 24 hours previously.
- Main outcome measure:** Calculation of RF in MR; drug dosage adjustment to RF
- Results:** The RF of 30.2% of patients was not calculated. The presence of weight (OR=55, $p<0.0001$), geriatric expertise of units (OR=17, $p<0.0001$) and presence of clinical pharmacist in units (OR=37, $p<0.0001$) were associated with a more frequent presence of calculation of RF. When calculation had been carried out, an inappropriate dosage was performed for 30 % of drugs requiring adjustment to RF. Polypathology (OR=0.78, $p=0.02$), weight (OR=0.98, $p=0.03$) and mild or severe RF (OR=0.04, $p=0.008$) reduce the appropriateness of drug adjustments.
- Conclusion:** Drug dosage adjustments to RF can be improved in the elderly. Calculation of RF is fundamental and has to be reported in MR. Pharmacists can play a role in improvement of RF assessment and drug dosage adjustment.

Introduction

Older patients are particularly exposed to adverse drug effects. Because medications can increase survival and improve quality of life, drug-prescribing in the elderly has to remain beneficial to this population. Drug-related problems are involved in 10 to 30 % of hospital admissions of older patients (8,9). Several risk factors have been associated with adverse drug effects in the elderly like physiological changes associated with ageing, amount and types of medications used by patients (10,11). People aged 65 years and older account for approximately 15 % of the population and consume almost one-third of all prescribed drugs (12). Since this older population is growing, poly pathology and poly medication will represent a real challenge in all medical practice in the next decades. For these reasons, improving quality of prescription has a real interest.

With aging, pharmacodynamic and pharmacokinetic changes have been identified (13,14). One relevant physiological modification is the decline of the renal function (RF). The glomerular filtration rate (GRF) decreases approximately by 1 ml/min/1,73m²/year (i.e. around 10 % per decade) after 20 years of age (15). Many methods have been developed to help physicians to evaluate the RF. In the frail and very elderly, this evaluation of RF with precise estimate of GFR is complicated since simple methods of evaluation are required (16). It is easy to understand that measuring GFR with 24hour urinary creatinine collection is not practical in this population. Measured serum creatinine alone to estimate GFR has a low accuracy because variations are observed with muscular mass, gender and age (17). Several equations for calculation of Creatinine Clearance (CrCl) have been validated to estimate GFR in most adults

and two are commonly used in practice (18–20): Cockcroft-Gault (CG) and Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). This last formula has been simplified (21).

Renal insufficiency (RI) in the elderly has to be considered since consequences in drug metabolism and elimination exists. Kidneys play an important part in drug elimination and a decrease of renal clearance leads to an increased half-life of the drug. Because of their renal clearance and their potential toxicity with accumulation, the dosage of many drugs must be adjusted according to RF. The decline of RF is closely related to the incidence of adverse drug reactions (22–24).

The aims of our study were to report whether RF was calculated and found in medical records (MR) and whether drug dosages were adjusted to RF in patients aged 75 years and over.

Material and methods

Study design

A cross sectional study was performed in June 2012 at University Hospital of Grenoble. It included all patients aged 75 years and over hospitalized in medical wards where Computerized Physician Order Entry (CPOE) system was used. Trained pharmacy students collected data from MR of hospitalized patients for 24 hours or more. Data collection included: socio-demographic description of patients with age, sex, weight, medical history available in MR including arterial hypertension, atherosclerosis, chronic cardiac failure, diabetes, chronic respiratory, neuropsychiatric, inflammatory and infectious diseases, neoplasia, chronic liver and renal failure; Assessment of RF with serum creatinine, presence and formula (CG or MDRD) used for calculation of CrCl in MR; Description of wards as acute medical, rehabilitation and long-term care or surgery, presence of a geriatric expertise and a clinical pharmacist. All prescriptions for each patient were directly extracted from the CPOE system.

Outcome assessment criteria and definitions

The two principal assessment criteria were the presence of a calculation of RF in MR and drug adjustment to RF. Calculation of RF could be done by CG or MDRD and found either in CPOE system, in handwritten or electronic part of MR. Because of the importance of the assessment of drug requiring adjustment to RF, and to ensure the validity of RF found in MR, we recalculated CrCl for all patients using MDRD and CG according to the formula found in MR. In the absence of RF assessment in MR we calculated CrCl from the last serum creatinine found in MR using CG formula. RI was classified according to Chronic Kidney Disease (CKD) classification (25). We used the Summary of Product Characteristics (SPC) and the french "Guide de Prescription et Rein" website to determine whether a drug requires an adjustment to

RF (26); we labeled these drugs as Drug with Adjustment Required (DAR). A drug was considered “non-adapted” if drug dosage was not adjusted to RF of the patient or if the drug was contraindicated with RI. Non-adapted medication was classified according to the ATC classification system.

Associated factors to the presence of RF were studied in the whole population, *i.e.* for patients who had at least one DAR in their prescription.

Associated factors to appropriate drug dosage were studied in the subgroup with calculation of RF present in MR, for patients with RI and DAR requiring a real dosage adjustment to their RF.

Description of CPOE system and clinical pharmacy activities

Grenoble University Hospital developed and progressively implemented its own CPOE system (Cristalnet®, CRIH des Alpes, Grenoble, France). The CPOE system is part of an integrated clinical information system, which provides access to patient demographic information, laboratory results, drugs dispensed and medication administration records. Physicians use the CPOE system to enter all medication orders and can evaluate CrCl directly in CPOE system next to the prescription form.

In our hospital, clinical pharmacy has been introduced in several wards with a pharmacist or a pharmacy resident as a full-time staff member. The main mission of the clinical pharmacist is to assist physicians with drug therapy, by taking medication histories directly from patients at admission, participating in physicians’ ward rounds, validating medication orders and performing patient education before discharge. This activity leads them to formulate pharmacist interventions (PIs) defined as ‘any action initiated by a pharmacist directly resulting in a change of the patient’s management or therapy’. A pharmacy resident has completed 5-

year pharmacy studies pursuing a hospital residency program lasting 4 years divided into rotations of 6 months. In our hospital, 11 units have a full-time clinical pharmacy resident present on their staff and working under the supervision of a senior pharmacist. A specific module of the CPOE system is dedicated for the pharmacists' tasks.

Survey on prescribing behavior in the elderly and renal impairment

A total of 94 prescribers were asked to complete a quick questionnaire including 4 questions about calculation of RF in MR, use of this calculation of RF in drug adjustment, drugs that need adjustment in case of renal impairment, CKD stages that need a check for drug adjustment.

Statistical analysis

Socio-demographic variables, medical history, wards, prescribers and medications were compared between patients with and without calculation of RF, using t test for quantitative variables and a chi-square test for binary or categorical variables. A univariate analysis was performed to identify independent determinants of presence of a calculation of RF and of drug dosage adjustments with RF. All variables significant at $p < 0.20$ in univariate analysis were considered as possible predictor variables for the multivariate analysis. Colinearity, correlation and interaction between selected variables were assessed. Selection of the variables of the multivariate model had been realized with a backward logistic regression. Only clinically relevant interactions had been tested. All variables significant at $p < 0.05$ in multivariate analysis were considered as possible predictor variables for presence of a calculation of RF and of drug dosage adjustments with RF. Statistical analyses were performed using SAS V.9.3 statistical software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

In this study, 412 patients aged 75 years and more, from 58 units of our hospital, were included and 4343 drugs were prescribed (Figure 1). DAR represented 28.0 % of the prescribed drugs and were present in the prescription of 97 % patients. The socio-demographic description of the 400 patients who had DAR in their prescription is summarized in Table 1. Patients were mainly women (59.5 %). There was a geriatric expertise in the unit for 52.75 % patients. A clinical pharmacist was present in the staff for 20.50 % patients. According to their medical history recorded in MR, patients suffered from an arterial hypertension and a neuropsychiatric disease, respectively in 66.50 % and 49.75 % cases. A history of RI was recorded in 30.75 % MR. Prescriptions were signed by a medical resident in 48.75 % cases and included 10.6 drugs on average.

Assessment of RF in MR

Only two patients had no serum creatinine measured since the beginning of their hospital stay. Weight was available for 360 patients. A CrCl was calculated and mentioned at least in one location in 69.8 % MR (n=279). The MDRD formula was used in 60.6 % of cases. The CrCl was mainly informed in the CPOE (n=269), 24 patients had a CrCl handwritten mention in their MR and 18 in the electronic part. When a pharmacist was present in the unit, CrCl was mentioned in the CPOE for 92.7 % patients (n=76) and almost exclusively by the pharmacy staff (n=73).

No calculation of RF was found in the MR of 121 patients (30.2 %). Among these patients, CrCl were calculated from their last serum creatinine with CG formula; 90.8 % patients

had a CrCl < 90 ml/mn (n=79), and 56.3 % a CrCl < 60 ml/mn (n=49). In this group, weight was not available for 32 patients.

The two groups with and without calculation of RF in their MR had significant differences. In the group with calculation of RF, patients had more comorbidities like diabetes and arterial hypertension and a worse RF. These patients were more hospitalized in wards with geriatric expertise and with clinical pharmacists.

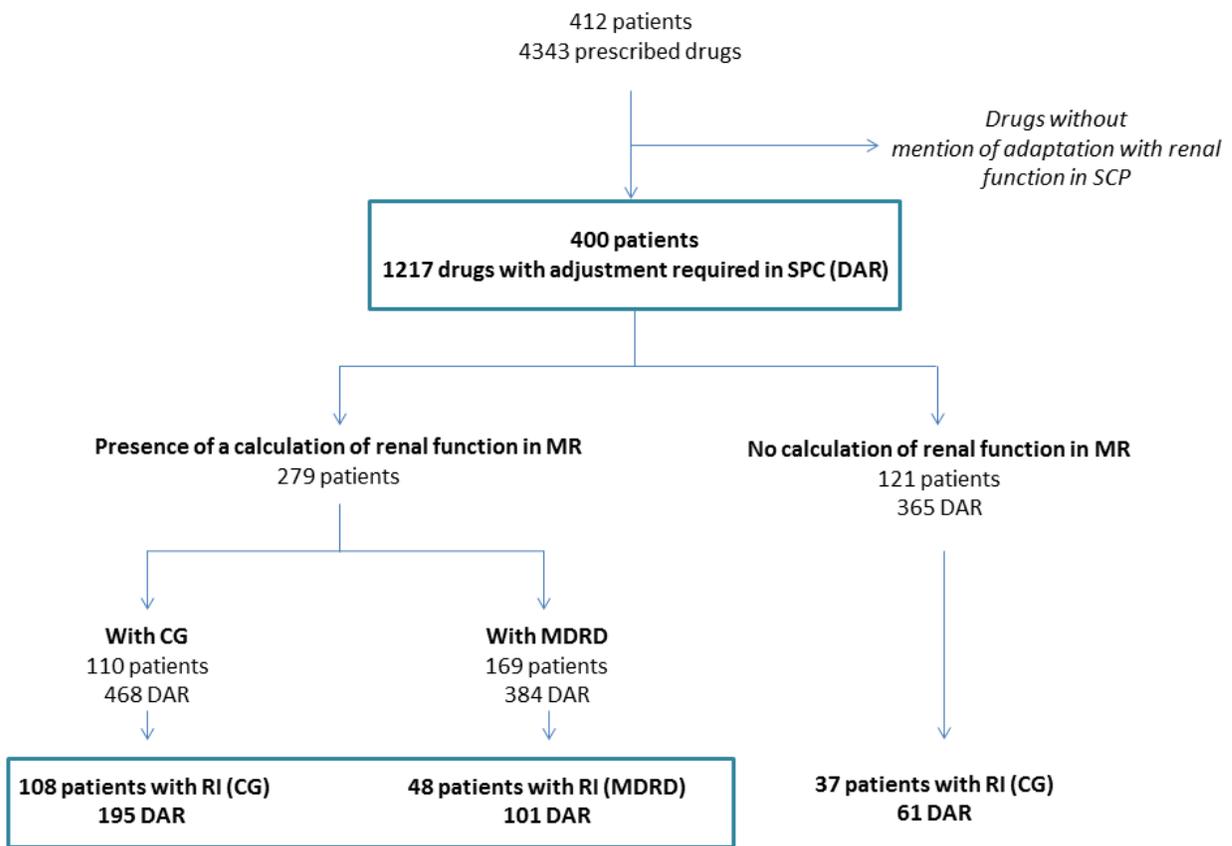


Figure 1: Flow chart describing study population

Drug adjustment to RF

Twenty-eight percent of the prescribed drugs were DAR (n=1217). Adjustments were recommended in SPC at chronic kidney disease (CKD) stages 2, 3 and 4 of RI for 14.1 % (n=172),

22.4 % (n=272), 63.5 % (n=773) of these DAR respectively. With this consideration, when adjustments were reported to the RF of patients, 156 patients had a CKD stage requiring an adjustment of DAR, which represents a total of 296 DAR (24.3 % of DAR). Drug dosage was appropriate in 68.9 % DAR when calculation of RF was available.

When RF was not available (n=121), 37 patients had in fact a CKD stage requiring a real adjustment of DAR. Inappropriate drug dosage was found for 15 (40.5 %) out of these patients; it means that from the whole population nearly 5% of patients had no RF calculation and no adjustment dosage.

Determinants associated with a calculation of RF in MR

The study of factors associated with the presence of a calculation of RF with univariate analysis showed that geriatric staff, types of units, age, presence of weight in MR, prescribers status, presence of a clinical pharmacist, a medical history of RI, polypathology (particularly presence of arterial hypertension, diabetes and CKD) and polymedication influenced the presence of a calculation of RF in MR. Combined in a multivariate analysis, the presence of a RF calculated in MR was positively influenced by geriatric staff, the presence of a clinical pharmacist, the presence of weight in MR, a medical history of RI and the number of medications. (Table 2)

Determinants associated with an appropriate adjustment to RI

The results are presented in Table 3. The univariate analysis showed that 7 factors were associated with an appropriate dosage of the 296 DAR prescribed to patients with RI. With the multivariate analysis, polypathology, weight and mild or severe RF significantly reduce the appropriateness of drug adjustments.

Characteristics	Population	Calculation of RF in MR		p-value
	(n=400)	without (n=121)	with (n=279)	
Age (years)	85.04 ± 5.94	84.30 ± 6.04	85.36 ± 5.88	0.0988
Women (%)	59.5	57.02	60.57	0.5066
Presence of weight in MR(%)	90.00	73.55	97.13	<.0001
Weight (kg)	62.29 ± 15.89	62.37 ± 14.68	62.26 ± 16.29	0.9551
Number of comorbidities in MR	2.75 ± 1.44	2.36 ± 1.58	2.91 ± 1.34	0.0003
Medical history (%)				
Arterial hypertension	66.50	57.85	70.25	0.0158
Atherosclerosis	26.25	23.14	27.60	0.3519
Chronic cardiac failure	27.50	23.97	29.03	0.2973
Diabetes	22.00	15.70	24.73	0.0453
Chronic respiratory disease	20.25	21.49	19.71	0.6850
Neuropsychiatric disease	49.75	45.45	51.61	0.2578
Inflammatory disease	11.00	9.92	11.47	0.6486
Infectious disease	9.00	8.26	9.32	0.7350
Neoplasia	10.25	11.57	9.68	0.5664
Chronic liver disease	1.25	0	1.79	0.3284
Chronic kidney disease	30.75	18.18	36.20	0.0003
CrCl CG (ml/min)	53.25 ± 28.13	60.66 ± 27.75	50.87 ± 27.88	0.0046
CrCl MDRD (ml/min)	80.37 ± 42.02	88.94 ± 51.63	76.71 ± 36.67	0.0077
CKD stages (%)				
0-1 : CrCl > 90 ml/min	13.30	9.20	14.60	0.0435
2 : 60 < CrCl ≤ 90 ml/min	27.70	34.48	25.55	
3 : 30 < CrCl ≤ 60 ml/min	44.88	49.43	43.43	
4 : CrCl < 30 ml/min	14.13	6.90	16.42	
Geriatric expertise (%)	52.75	22.31	65.95	<.0001
Ward specialty (%)				
Acute Medical care	36.00	42.15	33.33	<.0001
Rehabilitation care	18.00	7.44	22.58	
Long-term care	32.50	15.70	39.78	
Surgery	13.50	34.71	4.30	
Prescribers : residents (%)	48.75	67.77	40.50	<.0001
Prescribed medications				
0 ≤ drugs ≤ 10	53.25	56.20	51.97	0.1791
10 < drugs ≤ 15	33.75	35.54	32.97	
drugs > 15	13.00	8.26	15.05	
DAR (%)				
0 < drugs < 3	43.00	47.93	40.86	0.3315
3 ≤ drugs < 5	40.00	34.71	42.29	
drugs ≥ 5	17.00	17.36	16.85	
Presence of a clinical pharmacist (%)	20.50	4.13	27.60	<.0001
Pharmaceutical interventions on drug adjustments to RF (%)	5.50	0	7.89	<.0001

Table 1: Socio-demographic description of patients aged > 75 years with DAR in their prescription and comparison between patients with and without calculation of RF present in MR

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age	1.03	[0.99 - 1.07]	0.10	-	-	
Presence of weight in MR	12.18	[5.41-27.4]	<.0001	55.00	[14.05 - 215.25]	<.0001
Number of comorbidities	1.33	[1.14 - 1.57]	0.0004			
Medical history of chronic RI	2.55	[1.51 - 4.31]	0.0004	2.92	[1.47 - 5.82]	0.002
Geriatric expertise	6.74	[4.11 - 11.06]	<.0001	16.99	[8.80 - 32.80]	<.0001
Wards specialty						
Acute medical care	0	-		-	-	
Rehabilitation care	3.84	[1.76 - 8.35]	<.0001	-	-	
Long-term care	3.20	[1.77 - 5.81]		-	-	
Surgery	0.16	[0.08 - 0.32]		-	-	
Prescribers : residents	0.32	[0.21 - 0.51]	<.0001	-	-	
Prescribed medications						
0 ≤ drugs ≤ 10	0	-		0	-	
10 < drugs ≤ 15	1.00	[0.63 - 1.59]	0.19	1.72	[0.88 - 3.39]	0.011
drugs > 15	1.97	[0.93 - 4.16]		4.23	[1.59 - 11.22]	
Presence of a clinical pharmacist	8.84	[3.48 - 22.48]	<.0001	36.7	[10.98 - 122.7]	<.0001

OR : Odd Ratio; CI : Confidence interval; all factors were integrated for multivariate analysis

Table 2: Factors associated with presence of calculation of RF in MR in univariate and multivariate analysis (n=400)

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age	1.05	[1.01 - 1.10]	0.02	-	-	
Weight	0.98	[0.97 - 1.00]	0.10	0.98	[0.95 - 0.997]	0.03
Number of comorbidities	0.74	[0.60 - 0.89]	0.002	0.78	[0.63 - 0.96]	0.02
Medical history of chronic RI	0.55	[0.33 - 0.92]	0.02	-	-	
CKD stages						
2 : CrCl > 60 ml/min	0	-		-	-	
3 : 30 < CrCl ≤ 60 ml/min	0.05	[0.007 - 0.40]	0.02	0.04	[0.005 - 0.31]	0.008
4 : CrCl < 30 ml/min	0.06	[0.008 - 0.43]		0.04	[0.005 - 0.32]	
Geriatric expertise	1.61	[0.97 - 2.67]	0.07	-	-	
Wards specialty						
Acute medical care	0	-				
Rehabilitation care	0.88	[0.47 - 1.64]	0.11	-	-	
Long-stay care	1.86	[1.01 - 3.42]				
Surgery	1.07	[0.30 - 3.81]				

OR : Odd Ratio; CI : Confidence interval; all factors were integrated for multivariate analysis

Table 3: Factors of appropriate dosage of DAR in patients with RI in univariate and multivariate analysis (n=286)

Description of non-adapted drugs

A total of 114 DAR were not adapted (Table 4). The most frequent non adapted DAR were paracetamol, citalopram, perindopril, fluconazole, allopurinol, alprazolam and levofloxacin. Metformine was prescribed to 5 patients with contraindication.

Drug groups (ATC Classification System)	N (%)	Drugs
N – Nervous system	49 (43.0)	
Opioids (N02A)	2 (1.8)	Tramadol (2)
Analgesics et antipyretics (N02B)	23 (20.2)	Paracetamol (23)
Antiepileptics (N03A)	2 (1.8)	Pregabalin (2)
Dopaminergic agents (N04B)	1 (0.9)	Amantadine (1)
Antipsychotics (N05A)	1 (0.9)	Clozapine (1)
Anxiolytics (N05B)	8 (7.0)	Alprazolam (5) , Oxazepam (3)
Hypnotics et sedatives (N05C)	1 (0.9)	Nitrazepam (1)
Antidepressants (N06A)	11 (9.6)	Fluoxetine (1), Citalopram (10)
J - General antiinfectives for systemic use	19 (16.6)	
Betalactams: penicillins + cephalosporins (J01C + J01D)	3 (1.8)	Amoxicillin/clavulanate (2), Cefazoline (1)
Quinolones (J01M)	7 (6.1)	Ofloxacin (2), levofloxacin (5)
Other antibacterials (J01X)	1 (0.9)	Nitrofurantoin (1)
Antimycotics for systemic use (J02A)	7 (6.1)	Fluconazole (7)
Direct acting antivirals (J05A)	1 (0.9)	Valaciclovir (1)
C – Cardiovascular system	22 (19.3)	
Antiadrenergic agents, centrally acting (C02A)	2 (1.8)	Rilmenidin (2)
Potassium sparing agents (C03D)	2 (1.8)	Spironolactone (2)
Peripheral vasodilators (C04A)	1 (0.9)	Pentoxifyllin (1)
Beta blocking agents (C07)	2 (1.8)	Bisoprolol (1), Nebivolol (1)
Calcium channel blockers (C08)	1 (0.9)	Manidipin (1)
ACE inhibitors (C09A)	7 (6.1)	Perindopril (7)
Cholesterol and triglyceride reducers (C10A)	7 (6.1)	Rosuvastatin (1), Simvastatin (2), Fenofibrate (3), Ciprofibrate (1)
A - Alimentary tract and metabolism	13 (11.4)	
Drugs used in diabetes (A10)	13 (11.4)	Metformin (9) , Sitagliptin (3), Saxagliptin (1)
B - Blood and blood forming organs	1 (0.9)	
Heparin (B01AB)	1 (0.9)	Enoxaparin (1)
M - Musculo-skeletal system	6 (5.3)	
Antigout preparations (M04A)	6 (5.3)	Allopurinol (5) , Febuxostat (1)
R - Respiratory system	3 (2.6)	
Antihistamines for systemic use (R06A)	3 (2.6)	Cetirizine (3)
S - Sensory organs	1 (0.9)	
Antiglaucoma preparations and miotics (S01E)	1 (0.9)	Brinzolamide (1)

Table 4: Description of non-adapted drugs (n=114)

Prescribing behavior in the elderly and renal impairment

Forty-seven prescribers answered the questionnaire (50%). 62% were medical residents and their average age was 31 (24 to 53 year-olds). They said they reported a calculation of RF systematically for 40 % of them. Thirty five percent of them said they calculated RF for less than half of their patients. Most of them said they considered RF for drug dosage adjustment (65% prescribers) but 75 % did not check the need for dose adjustment to RF for all medications in SPC. Among drugs that required caution with RI, antibiotics (98 %), anticoagulants (77 %), non-steroidal anti-inflammatory drugs (74 %), antidiabetic drugs (68 %) were the most cited by prescribers. Finally, 13 %, 72 % and 15 % of prescribers said they started considering RF for dose adjustments at CKD stages 2, 3 and 4 respectively.

Discussion and conclusion

Our study brings out a high frequency of non-assessed RF and non-adjustments of drug dosage to RF in the hospitalized older patients.

The RF of 30.2% of patients was not calculated although a serum creatinine was measured for almost all of them. Prescribers have to keep in mind that a normal serum creatinine does not exclude RI in older patients. Because around 60 % of these patients had a CrCl < 60 ml/min and decreased RF had not been diagnosed, the frequent use of DAR in this population supports the obligation of assessment of RF before prescription (27–29).

We reported factors associated with the presence of a calculation of RF, such as the presence of the weight in MR. This factor could highlight the non-use of MDRD formula which does not include the weight parameter and can in that way constitute an alternative to CG. The geriatric expertise and the presence of clinical pharmacists in the units had also an influence on the presence of an assessment of RF in MR.

We confirmed the high prevalence of IR in the elderly: Among hospitalized patients, 59 % patients have a CrCl < 60 ml/min. The proportion of patients with RI varies from 10 to 40 % patients (30–32). One limitation of our study is that recent variations of serum creatinine were not taken into account and potentially acute renal failures were not excluded from the study. In our hospital, CrCl was calculated both with CG or MDRD. Differences have been demonstrated between these formulas (33,34). In our study, the mean CrCl calculated with both formulas reported differences in classification of CKD. Garg et al. collected data for elderly in long term care facilities and showed that the risk of having low GFR increases with age but depended upon whether CG or MDRD equation was used

(31). MDRD seems to overestimate RF and expose patients to overdosage (16). MDRD remains an alternative for CrCl calculation in older patients when a weight measure is not available. Dosage adjustments in SPC have been established with CG in pharmacological studies. But these studies were performed in young and healthy volunteers, for whom the choice of CrCl formula does not have a real impact. Because CG underestimates RF in comparison with MDRD in the elderly, its use for calculation of RF before prescribing may expose patients to lower dosages. None of these formulas is ideal and it is still unclear which of these equations should be used in clinical practice for estimating GFR and carrying out drug adjustments (16).

DAR are commonly used in the whole geriatric population. In our study, only 28% of prescribed drugs were DAR but at least one DAR was present in the prescription of 97 % patients. Blix et al. found that DAR were more frequently prescribed in hospital than in ambulatory care (29). When we considered RF of patients, 31.1 % drug dosage adjustments were inappropriate. According to previous studies in patients with RI, 35-55 % of dosage adjustments are inappropriate regarding the patient's renal function (35–37). Viallon et al. focused on the older population and found that no adjustments were performed in 57 % drugs in patients with CrCl < 30 ml/min (32). Prescribers generally started considering RF for drug adjustment when CrCl < 60 ml/min, according to our questionnaire. One cause of non-adaptation may result from lack of knowledge of pharmacokinetic parameters of drugs. The results of the questionnaire about prescribing behavior illustrate those of our first study. Prescribers seem to be aware of the declined RF in the elderly but do not consult the SPC of drugs before prescribing. Absence of calculation of RF and checking whether adjustments

are required in their order was previously observed in residents and general practitioners (38,39).

The risk of not adjusting the dosage was also significantly associated with CrCl < 60 ml/min, weight and polyopathy. These associations were also described in other studies (37,40,41). The rate of inappropriate dosages remains high in our study, since prescribers had assessed RF and reported it in MR, but did not use it for drug dosage adjustments.

Consequences of non-adaptation of drug dosage vary with the medications and with general conditions of the patient (35). Antibiotics, metformin, ACE inhibitors, allopurinol and digoxin were also reported to be frequently non-adapted in other studies (36,42). Overdose of benzodiazepines, antidepressants or quinolones could expose older patients to serious adverse events whereas amoxicillin gives more flexibility on dosage adjustments. With RI, a drug could have its dosage adjusted or could be avoided. Contra-indications with RI constitutes no more than 5 % of the drugs used (29). This cross sectional study does not include drugs that were appropriately stopped due to contra-indication before the day of the study. Contra-indications with metformin are very restrictive and are the subject of many discussions (43–45). Among drugs that were non-adapted in our study, antibiotics, drugs used in diabetes and cardiovascular drugs such as diuretics are involved in frequent drug adverse events in elderly (11,46). The detection of drugs at risk and the identification of a RI in patient seem to be essential to adapt drug dosage and avoid toxicity (28,47). Dosing errors in renal impairment have been identified to contribute to medication-related hospitalizations (48). Breton et al. showed that using drugs requiring dose adjustments was associated with excess mortality in community-dwelling elderly with RI (30).

In the elderly, drug dosage adjustments to RF have to be improved. Calculation of RF is essential and has to be reported in MR. The use of CPOE with clinical decision support system or alerts generated from calculated CrCl and lists of medications can help reducing medication errors (35,40,49). Interventions of pharmacists are probably also efficient. Pharmacists have been involved in different approaches for optimization of drug prescribing in older people (50,51). Pharmacotherapy in the elderly is complex and could be optimized with a multidisciplinary team and intensive teaching in geriatric pharmacotherapy at the undergraduate, postgraduate and continuation education levels.

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Nous avons réalisé une enquête de type un jour donné sur l'ensemble des unités de soins susceptibles d'accueillir des patients de plus de 75 ans du CHU de Grenoble, dont l'objectif principal était de mesurer la conformité de l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale de ces patients.

Notre étude montre que tous les sujets âgés sont concernés par la problématique de l'adaptation des posologies à la fonction rénale. En effet, les médicaments qui nécessitaient une adaptation de leurs posologies à la fonction rénale étaient présents dans les prescriptions de presque tous les sujets âgés de notre étude. De ce fait, et devant la prévalence du déclin de la fonction rénale dans la population gériatrique, une évaluation de la fonction rénale par un calcul de clairance de la créatinine est indispensable avant toute prescription dans cette population. Notre travail montre cependant que 30 % des dossiers médicaux ne comportaient pas d'évaluation de la fonction rénale le jour de l'étude. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui renseigne la prévalence de l'évaluation de la fonction rénale dans les dossiers médicaux des sujets âgés hospitalisés. De plus, après calcul de la clairance de la créatinine, 60 % de ces patients sans évaluation avaient une insuffisance rénale avec une clairance < 60 ml/mn. Pour la moitié, des adaptations de posologies dans leurs prescriptions étaient nécessaires. Au total près de 10 % des patients de plus de 75 ans hospitalisés avaient une insuffisance rénale imposant pour au moins un de leurs médicaments une adaptation de posologie.

La présence d'une pesée, d'un antécédent de maladie rénale chronique, le nombre de médicaments, la compétence gériatrique et la présence pharmaceutique dans les unités

de soins étaient associés à une évaluation plus fréquente de la fonction rénale. Ces données montrent l'importance de la traçabilité d'une évaluation de la fonction rénale dans le dossier patient. Lorsqu'une clairance de la créatinine était calculée et rapportée dans le dossier médical, 31 % des médicaments qui nécessitaient une réelle adaptation à la fonction rénale des patients avaient une posologie inadaptée. La littérature rapporte un taux de non-adaptation à la fonction rénale des patients qui varie entre 35 et 55 % (32,35–37). Il semblerait que le poids, le nombre d'antécédents, et la sévérité de l'insuffisance rénale soit associés à un sur-risque de non adaptation des posologies à la fonction rénale. Il semble utile de rendre accessible le calcul d'une clairance de la créatinine au plus proche de la prescription. Il serait également nécessaire de proposer un calcul avec les deux formules de clairance de la créatinine afin de pouvoir utiliser MDRD lorsque le poids du patient n'est pas disponible.

Cette première étude s'est intéressée à l'évaluation de la fonction rénale et de l'adaptation des posologies à cette dernière. Bien que ces problématiques soient largement abordées dans notre formation initiale, il est nécessaire de poursuivre la sensibilisation et d'alerter les prescripteurs sur les risques encourus. D'après notre questionnaire sur les pratiques des prescripteurs, il semblerait que ceux-ci commencent à vérifier les adaptations de posologie lorsque la clairance calculée est inférieure à 60 ml/mn. Ce seuil paraît raisonnable puisque 85 % des médicaments à adapter portaient une mention d'adaptation à partir du stade 3 dans notre étude. Cependant, tous les prescripteurs ne vérifient pas la nécessité d'adapter les posologies à la fonction rénale. Ceci a été montré dans d'autres études (38,39). Les conséquences de la non-adaptation sont variables selon les médicaments concernés mais certains d'entre eux, comme les anticoagulants, les antibiotiques ou les

diurétiques sont impliqués dans les effets indésirables graves décrits chez le sujet âgé (11,46).

La prescription chez le sujet âgé est complexe du fait non seulement des variabilités interindividuelles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, mais aussi du manque d'études cliniques recrutant des sujets âgés de plus de 75 ans. Il est difficile de contre-indiquer un médicament ou d'adapter ses posologies des médicaments sur le simple critère de l'âge. Avec ces constatations est né le concept de médicaments inappropriés, dont la première liste a été dressée par Beers (52). Ces médicaments ont une balance bénéfice-risque défavorable à leur utilisation ou n'ont pas montré leur efficacité mais exposent à des effets indésirables potentiellement graves dans la population gériatrique. Cette liste a été améliorée puis adaptée à la pratique française Laroche et al. (53,54). Dans notre étude, le nombre de médicaments par prescription était de 10.4. La plupart de ces médicaments avaient certainement une indication bien précise, mais il est plus que probable que les prescriptions renfermaient aussi des médicaments inappropriés. Il serait intéressant d'évaluer la prescription de ces médicaments inappropriés au sein de notre CHU car ils ont un rôle certain dans l'iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Au-delà de ces médicaments inappropriés, d'autres ont un réel intérêt et ont montré leur efficacité dans certaines indications chez le sujet âgé (55). Ils sont à l'origine du concept de « underuse ». Il s'agit des critères START qu'il serait également intéressant d'étudier pour une prochaine enquête sur la qualité de la prescription des sujets âgés au sein de notre CHU.

La sensibilisation des prescripteurs aux problématiques iatrogènes chez le sujet âgé représente un enjeu de santé publique pour lequel le pharmacien clinicien peut et doit avoir un rôle. Spinewine et al. rapportent des résultats prometteurs dans leur revue quant à

l'implication des pharmaciens cliniciens dans l'optimisation de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé et dans la sensibilisation des autres professionnels de santé (51). Les auteurs décrivent les différents rôles du pharmacien à tous les niveaux du parcours de soin des patients, notamment à l'hôpital. Certains aspects telle la délocalisation du pharmacien dans les unités de soins, sa participation aux visites et les interventions orales auprès des infirmières et des médecins semblent importants pour l'acceptation des interventions pharmaceutiques et l'amélioration de la prescription.

Avec la diffusion plus large du guide auprès des prescripteurs et des pharmaciens cliniciens, nous espérons poursuivre la sensibilisation au risque iatrogène chez le sujet âgé, rendre plus franche l'adoption d'un réflexe iatrogénique et permettre ainsi l'amélioration de la prescription médicamenteuse dans cette population.

CONCLUSIONS

Le sujet âgé, du fait de sa fragilité, est à risque d'iatrogénie et notamment d'iatrogénie médicamenteuse. La réduction des effets indésirables graves est une priorité réglementairement établie dans cette population. Pour répondre à l'item 20b de la certification V10 de la HAS qui concerne la prise en charge médicamenteuse de la personne âgée, le CHU de Grenoble a proposé l'élaboration d'un guide à destination des prescripteurs, des pharmaciens cliniciens et des étudiants et la mise en place d'évaluation de la qualité des prescriptions chez les patients de plus de 75 ans sur la base d'enquêtes au moins annuelles.

Le guide apporte des éléments de sensibilisation sur l'iatrogénie médicamenteuse et des supports d'aide à la prescription chez le sujet âgé. Nous avons mis à disposition la première version de ce guide sur l'intranet du CHU.

Nous avons ensuite réalisé une enquête transversale sur l'ensemble des unités de soins susceptibles d'accueillir des patients de plus de 75 ans dont l'objectif principal était de mesurer la conformité de l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale de ces patients. Cette étude montre que les médicaments qui portent une mention légale d'adaptation des posologies à l'insuffisance rénale sont présents dans les prescriptions de tous les sujets âgés (97 %). De ce fait, une évaluation de la fonction rénale par un calcul de clairance de la créatinine est indispensable avant toute prescription dans la population gériatrique. Nous montrons par cette étude, que 30 % des dossiers médicaux ne comportent pas d'évaluation de la fonction rénale. Lorsqu'une clairance de la créatinine était calculée et rapportée dans le dossier médical, 31 % des médicaments qui nécessitaient une réelle adaptation à la fonction rénale des patients avaient une posologie inadaptée.

Notre travail a permis d'identifier des facteurs associés à une présence plus fréquente de l'évaluation de la fonction rénale des plus de 75 ans dans les dossiers médicaux : Une pesée, un antécédent de maladie rénale chronique, le nombre de médicaments, la compétence gériatrique du service de soins et la présence pharmaceutique dans les unités de soins. Les facteurs indépendamment associés à un sur-risque de non-adaptation des posologies à la fonction rénale étaient le poids, le nombre d'antécédents, et la sévérité de l'insuffisance rénale.

Bien que la prescription chez le sujet âgé soit complexe, il paraît urgent d'améliorer l'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation des posologies à la fonction rénale des patients âgés. La sensibilisation des prescripteurs aux problématiques iatrogènes chez le sujet âgé représente un enjeu de santé publique pour lequel le pharmacien clinicien peut et doit avoir un rôle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 30/8/2012

LE DOYEN

Professeur Christophe BOUT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Jean CALOP

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jean CALOP', written over a horizontal line.

BIBLIOGRAPHIE

1. Michel P, Lathelize M, Quenon J, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES (Ministère de la Santé et des Sports). 2011.
2. Michel P, Lathelize M, Quenon J, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins 2009 (ENEIS2) : description des résultats 2009. Rapport final à la DREES (Ministère du travail, de l'emploi et de la Santé). 2011.
3. AFSSAPS. Mise au point - Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005.
4. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005.
5. HAS. Evaluation et amélioration des pratiques - Prescrire chez le sujet âgé. 2005.
6. HAS. Démarche participative de la HAS - Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé - Propositions d'actions concertées. 2007.
7. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé - Recommandations professionnelles. 2007.
8. Lamy PP. Adverse drug effects. Clin. Geriatr. Med. 1990;6(2):293-307.
9. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. J Am Geriatr Soc. 1996;44(8):944-8.
10. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(2):121-6.
11. Cécile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. Adverse drug events in hospitalized elderly in a Geriatric medicine unit: Study of prevalence and risk factors. Rev Med Interne. 2009;30(5):393-400.
12. Paille F. Over-consumption of drugs by elderly patients. Therapie. 2004;59(2):215-22.
13. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(3):263-303.
14. McLean AJ, Couteur DGL. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2004;56(2):163-84.
15. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33(4):278-85.

16. Andro M, Estivin S, Comps E, Gentric A. Assessment of renal function in elderly after eighty years: Cockcroft and Gault or Modification of diet in renal disease equation?. *Rev Med Interne*. 2011;32(11):698-702.
17. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988;39:465-90.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
21. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000 Sep; 11:155A
22. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology*. 1999;45(5):243-53.
23. Helldén A, Bergman U, von Euler M, Hentschke M, Odar-Cederlöf I, Ohlén G. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging*. 2009;26(7):595-606.
24. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):790-5.
25. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
26. GPR Website : <http://www.sitegpr.com/>, consulted on July 2012
27. Modig S, Lannering C, Ostgren CJ, Mölsted S, Midlöv P. The assessment of renal function in relation to the use of drugs in elderly in nursing homes; a cohort study. *BMC Geriatr*. 2011;11:1.
28. Terrell KM, Heard K, Miller DK. Prescribing to older ED patients. *Am J Emerg Med*. 2006;24(4):468-78.
29. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function--an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3164-71.

30. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2852-9.
31. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke J-A, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int*. 2004;65(2):649-53.
32. Viallon A, Guyomarch P, Marjollet O, Belin M, Robert F, Berger C, et al. Creatinine clearance and drug prescriptions for the elderly. A study of 419 patients older than 70 years admitted through the emergency department. *Presse Med*. 2006;35(3 Pt 1):413-7.
33. Spruill WJ, Wade WE, Cobb III HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(3):153-60.
34. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):763-73.
35. Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(4):331-5.
36. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol*. 2009;22(4):497-501.
37. van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijtbosch M, De Smet PAGM. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1254-60.
38. Salomon L, Levu S, Deray G, Launay-Vacher V, Brückner G, Ravaud P. Assessing residents' prescribing behavior in renal impairment. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(3):235-40.
39. Jonville-Béra AP, Paroux L, Autret-Leca E. Assessing general practitioners' prescribing behaviour in elderly patients with concealed renal failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):961-3.
40. Sheen SS, Choi JE, Park RW, Kim EY, Lee YH, Kang UG. Overdose rate of drugs requiring renal dose adjustment: data analysis of 4 years prescriptions at a tertiary teaching hospital. *J Gen Intern Med*. 2008;23(4):423-8.
41. Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci*. 2001;322(3):133-6.
42. Fields W, Tedeschi C, Foltz J, Myers T, Heaney K, Bosak K, et al. Reducing Preventable Medication Safety Events by Recognizing Renal Risk. *Clinical Nurse Specialist*. 2008;22(2):73-8.

43. Lalau J-D. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2010;33(9):727-40.
44. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005;173(5):502-4.
45. Sweileh W. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacy World & Science.* 2007;29(6):587-92.
46. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *NEJM.* 2011;365(21):2002-12.
47. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J.* 1998;74(873):420-2.
48. Leendertse AJ, Dijk V, A E, Smet D, Agm P, Egberts TC, et al. Contribution of Renal Impairment to Potentially Preventable Medication-Related Hospital Admissions. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):625-33.
49. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting Suboptimal Prescribing in the Elderly: A Review of the Impact of Pharmacy Services. *Ann Pharmacother.* 2009;43(6):1096-106.
50. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
51. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging.* 2012;29(6):495-510.
52. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531-6.
53. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673-9.
54. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725-31.
55. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens JP, Vogt-Ferrier M, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Health.* 2010;100(6):426-31.

ANNEXE

Guide de prescription chez la personne âgée

Guide de prescription des médicaments chez le sujet âgé



CHU de GRENOBLE
Services de Gériatrie
G Gavazzi P Couturier
UF Pharmacie Clinique
P Gibert, J Malot, J Calop

[Sept 2011]

Table des matières

Table des matières.....	45
I – Objectifs	46
II – Champ d’application	46
III – Pourquoi être attentif à la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé ?	46
III. 1 – Le vieillissement : phénomène et conséquences	47
III. 2 – Epidémiologie de l’iatrogénie et des traitements inappropriés : une grande part évitable	48
IV – Outils d’aide à la prescription	49
V – Grands principes de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.....	50
V. 1 – Avant la prescription médicamenteuse	50
V. 2 – Après la prescription (pendant le traitement)	52
VI – Supports d’aide à la prescription	53
VI. 1 – Listes médicaments inappropriés.....	54
VI. 2 – Liste médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE).....	54
VI. 3 – Liste effets indésirables	54
VI. 4 – Liste interactions médicamenteuses	54
Tableau 1. Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans, quel que soit le terrain.	55
Tableau 2. Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans en fonction du terrain.	55
Tableau 3. Médicaments à marge thérapeutique étroite.	56
Tableau 4. Principaux effets indésirables rencontrés chez la personne âgée.	57
Tableau 5. Principales interactions médicamenteuses recensées chez la personne âgée. .	58
VII – Références bibliographiques	59
VIII – Documents associés	61
IX – Diffusion	61
X – Evaluation.....	61
XI – Mises à jour	61
XII – Groupe de Travail.....	62

	Commission des Prescriptions	PRESCRIP-REF 001
	Guide de prescription des médicaments chez le sujet âgé	
Date de diffusion : septembre 2011 Version : 1 Nombre de pages : 18	Rédigé par : Gibert P, Malot J, Gavazzi G Vérfié par : Calop J, Rieu I Approuvé par : Commission des Prescriptions	

I – Objectifs

Ce guide explique les recommandations de prescriptions médicamenteuses spécifiques au sujet âgé. Ces recommandations sont précisées dans la procédure PRESCRIP-PRO 012 (Modalités de prescription des médicaments chez le sujet âgé) et s’ajoutent aux règles de prescription définies par des textes réglementaires. Elles sont basées sur ces textes et des données de la littérature dont les références se trouvent en fin de document.

Elles ont pour but :

- de sensibiliser les prescripteurs à la problématique de la prescription médicamenteuse et de l’iatrogénie chez le sujet âgé.
- d’apporter des outils simples d’aide à la prescription avec quelques listes :
 - des médicaments inappropriés chez les sujets de plus de 75 ans, en précisant les terrains à risque,
 - des médicaments à marge thérapeutique étroite
 - des effets indésirables les plus fréquents,
 - des interactions médicamenteuses les plus fréquentes,.

II – Champ d’application

Ce guide concerne toutes les personnes amenées à prescrire dans l’établissement : praticiens hospitaliers, assistants, internes des services cliniques et médicotechniques, infirmiers (cas particulier de prescriptions dans le cadre de protocoles, en accord avec le décret n° 2004-802 du 29 Juillet 2004 relatif aux actes professionnels et à l’exercice de la profession d’infirmier).

Elle concerne également tous les pharmaciens susceptibles d’intervenir dans le champ de la pharmacie clinique et affectés dans les services cliniques en tant qu’aide à l’établissement de l’historique médicamenteux, à la validation de la prescription, au suivi et à l’apport au patient pour la gestion de son traitement médicamenteux à sa sortie (contact avec le pharmacien d’officine).

III – Pourquoi être attentif à la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé ?

III. 1 – Le vieillissement : phénomène et conséquences

La proportion des personnes âgées dans la population générale est en augmentation constante depuis des décades, pour atteindre aujourd’hui environ 10 % de sujets de plus de 75 ans ; cette tendance s’accélère actuellement en raison de l’arrivée de la génération du “**baby-boom**” (génération dont les hommes et les femmes sont nés en 1945 et après) dans les tranches d’âge les plus âgées, réalisant un véritable “**papy-boom**”. Il s’agit d’un phénomène qui ne fait que débiter. S’y ajoute une majoration de l’espérance de vie des individus à des âges élevés ; ainsi, en 2010, l’espérance de vie moyenne d’un homme de 85 ans est de 5,5 ans et celle d’une femme de 7 ans (données Insee) ; un octogénaire en bonne santé a aujourd’hui une espérance de vie supérieure à dix ans.

Cependant, il s’agit d’une population cumulant les conséquences à la fois de pathologies chroniques et des effets du vieillissement. Bien que la majorité de cette population vive dans la communauté de manière autonome, elle représente la population qui nécessitera les plus grands besoins en santé et particulièrement en nombre d’hospitalisations.

Des projections récentes montrent qu’on enregistrera une majoration de 15 à 30 % de journées d’hospitalisation de la population de plus de 75 ans dans les 5 ans à venir selon les spécialités, mais que toutes seront touchées.

Compte tenu des limites structurelles de l’organisation des soins gériatriques et gérontologiques nationale et régionale, la majorité de cette population sera hospitalisée dans des secteurs conventionnels de spécialités: **tous les acteurs de santé vont donc être amenés à prendre en charge un nombre important de sujets âgés.**

L’augmentation du nombre de comorbidités implique le plus souvent une majoration du nombre de traitements. Si ce nombre de médicaments peut paraître modéré en moyenne dans la communauté (3,3 médicaments dans la tranche d’âge 65 à 74 ans, 4 dans celle de 75 à 84 ans et 4,6 chez les sujets âgés de plus de 85 ans), la majorité des patients âgés hospitalisés ont un nombre de médicaments très supérieur. Dans les études successives au CHU de Grenoble, dans le service de gériatrie, le nombre moyen de médicaments varie de 7.8 à 10.7 selon le secteur d’hospitalisation et l’âge [1].

La **poly médication** est constatée quand il y a poly pathologies. Elle peut être la conséquence d’une superposition de prescriptions entre le médecin traitant et l’intervention de médecin(s) spécialiste(s) sollicité(s). De plus les pathologies sont gérées individuellement par l’application de consensus scientifiques et on ne parle plus de médicaments mais de traitement médicamenteux¹ et de prise en charge médicamenteuse

Michel et al., « Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES (Ministère de la Santé et des Sports) ».

¹ Exemple prise en charge du post infarctus par un bêta bloquant(B) un antiagrégant plaquettaire (A) une statine (S) un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IC) = BASIC ; la stricte application de ce type de consensus amènerait le gériatre à rajouter 4 médicaments à des patients qui parfois en prennent déjà pour d’autres pathologies.

en appliquant les « recos »². Elle est actuellement définie par la présence d'un nombre élevé de médicaments (4 à 6 selon les études) ; elle a quatre conséquences essentielles directement liées [2] :

- augmentation des effets indésirables ;
- augmentation des interactions médicamenteuses ;
- diminution de l'observance des patients ;
- diminution de la prescription de traitements dans de bonnes indications

La plupart de ces traitements ont une indication précise, il est fréquent que plusieurs prescriptions ne présentent pas ou plus de rapport bénéfice/risque suffisamment élevé pour être considérées comme indispensables. Ce constat a fait émerger le concept de « **médicaments inappropriés** ». Les chiffres diffèrent selon les études, mais toutes s'accordent à dire qu'un grand nombre de prescriptions sont inappropriées chez la population âgée : cela va de 15 % pour une étude italienne chez un panel de plus de 800 patients [3] à environ 45 % pour une étude américaine concernant 384 patients de 11 établissements [4].

III. 2 – Epidémiologie de l'iatrogénie et des traitements inappropriés : une grande part évitable

Les accidents iatrogènes, ou effets indésirables médicamenteux (EIM) sont à l'origine de 17 % des hospitalisations aux USA [5, 6], et le coût de ces effets indésirables est de 20 milliards de \$ par an [5, 7, 8]. Dans notre pays, 3,19 % des hospitalisations seraient ainsi imputables à un effet indésirable majeur, d'après une enquête transversale réalisée en 1998 par les Centres de Pharmacovigilance français [9]. D'autres études montrent que l'iatrogénie médicamenteuse est à l'origine de 5 à 10 % des hospitalisations chez les plus de 65 ans et plus de 20 % chez les plus de 80 ans ; cette iatrogénie est en outre plus fréquente et plus grave que chez les patients plus jeunes du fait des modifications physiopathologiques du sujet âgé. Dans une étude réalisée en 2000 [10], 296 patients ont été suivis en EHPAD avec notification des différents effets indésirables ; sur un total de 546 effets indésirables relevés, la majorité était due aux antipsychotiques (23 %), suivis des antibiotiques/anti-infectieux (20 %) et à part égale des antidépresseurs et des sédatifs/hypnotiques (13 %). Cette étude fait également la distinction entre les effets indésirables prévisibles (évitables) et non évitables, et il ressort que la moitié des effets indésirables recensés sont prévisibles donc évitables.

Une autre étude réalisée dans plusieurs Centres hospitaliers anglais donne les résultats suivants sur l'iatrogénie médicamenteuse [11] ; ainsi 28 % sont inévitables, 63 % possiblement évitables et 9 % totalement évitables. 2,3 % entraînent le décès du patient ; 54 % de ces décès sont dus à une hémorragie digestive ; l'aspirine (l'acide acétyl salicylique) est mise en cause dans 61 % des cas. Les classes médicamenteuses les plus impliquées sont par ordre d'importance les AINS, les diurétiques, les AVK, puis dans une moindre mesure les IEC, sartans, antidépresseurs, β -bloquants et morphiniques ; les interactions médicamenteuses étaient à l'origine de 15,6 % des accidents iatrogènes.

² Vidal Recos 150 Synthèses de recommandations thérapeutiques 3ème édition Vidal 2009

Enfin, une étude publiée en 2007 [12] s'est attachée à recenser toutes les admissions aux urgences pour effet indésirable médicamenteux. L'incidence des EIM atteignait 17,1 % chez les plus de 70 ans vs. 13,2 % chez les moins de 70 ans ; ces EIM apparaissaient plus graves chez la population plus âgée. Dans cette étude, les médicaments impliqués dans ces EIM étaient en premier lieu les médicaments à visée cardiovasculaire, les psychotropes et les anti thrombotiques. Les EIM amenant à consulter au service d'accueil des urgences (SAU) étaient non seulement plus fréquents et plus graves chez les patients de plus de 70 ans, mais ils semblaient **évitables dans près de la moitié des cas**.

La plupart de ces traitements ont une indication précise, mais il est fréquent que plusieurs prescriptions soient inappropriées, c'est-à-dire que ces dernières ne sont pas indispensables. Les critères de Beers [13], l'étude STOPP/START [14], ou encore les critères français de Laroche et al [15] dressent une liste des médicaments inappropriés chez les personnes âgées. De nombreuses publications s'intéressent à ces médicaments et sur le rôle du pharmacien [16] [17]. En France, dans la communauté, on estime à environ 40 % le taux de prescriptions inappropriées. Peu d'évaluations ont été conduites en milieu hospitalier.

En résumé, dans une population de sujets hospitalisés de plus de 75 ans :

- **1 patient sur 8 à 10 présente un effet indésirable ;**
- **1 patient sur 3 présente au moins un médicament inapproprié ;**
- **1 patient sur 2 est non observant.**³

Ainsi, il faut bien distinguer :

- **la prescription** elle-même avec une obligation de poly médication pour souvent des poly pathologies avec risques de superposition d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, de présence de médicaments inappropriés.

- **les conséquences d'une dégradation progressive de l'état fonctionnel des principaux organes** (reins, foie, appareil digestif, poumons ...) avec parfois altération de l'état général (dénutrition) et mental (démence Alzheimer, dépression, anxiété..) sur les effets pharmacologiques des traitements médicamenteux. Ces conséquences entraînant une analyse et la nécessité de connaître l'entourage du patient et de vérifier les adaptations posologiques permanentes, les plans de prises en tenant compte du rythme de vie des patients et le choix de formes galéniques adaptées à la dextérité des patients ou à leur handicap (ex : vue) .

IV – Outils d'aide à la prescription

Tous les outils d'aide à la prescription disponibles actuellement sont aussi valables pour les sujets âgés : Dossier Médical du Patient, bases de connaissance type Vidal, Thériaque, recommandations et référentiels scientifiques, protocoles, bases de données, bibliographies, expériences cliniques nationales et/ou internationales, livret thérapeutique

³ Non adhésion au traitement prescrit

disponible détaillant les médicaments référencés au CHU (module OPIUM de Cristalnet) de Grenoble.

Les chapitres suivants (V et VI) décrivent les aspects spécifiques de la prescription chez le sujet âgé.

V – Grands principes de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

Un certain nombre de publications nationales visent à diffuser des recommandations aux prescripteurs [18] [19] [20] sur des médicaments les plus à risques chez la personne âgée. Deux temps importants sont à accorder à la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé :

- Avant la prescription
- Après la prescription (pendant les traitements).

V. 1 – Avant la prescription médicamenteuse

1) Le diagnostic :

Ne pas prescrire en l'absence de diagnostic précis.

2) La fonction rénale :

La clairance de la créatinine doit apparaître dans le dossier médical (formule de Cockcroft ou MDRD). Aucune prescription ne peut se faire sans l'évaluation de la fonction rénale. Les médicaments à élimination rénale doivent être prescrits en fonction de la clairance de la créatinine.

3) Le volume de distribution :

Toute prescription chez le sujet âgé doit tenir compte du poids, de la masse maigre pour les médicaments hydrosolubles, ou de la masse grasse pour médicaments liposolubles (liaison à l'albumine). L'indice de masse corporelle (IMC)⁴ est à noter.

4) Rationalisation thérapeutique, nombre de médicaments :

Tout patient ayant plus de 6 médicaments dans son ordonnance d'entrée doit faire l'objet d'une analyse argumentée notée dans le dossier médical avec une réévaluation systématique. L'auto médication doit faire partie de cette évaluation.

5) La balance bénéfique/risque :

Elle doit être évaluée pour chaque traitement envisagé : elle dépend du Service Médical Rendu (SMR) du médicament, de la pathologie en cours mais aussi des autres pathologies et de la survie estimée des patients.

6) Hiérarchiser les thérapeutiques :

Savoir hiérarchiser les thérapeutiques : un traitement nécessaire et prescrit il y a quelques années ne l'est plus obligatoirement au moment de l'hospitalisation en raison soit d'une nouvelle pathologie modifiant la survie soit d'une aggravation de cette dernière soit enfin de la pharmacovigilance.

⁴ L'indice de masse corporelle est calculé en divisant le poids par la taille au carré (poids/(taille)²)

Ces deux dernières recommandations (5 et 6) ont conduit à définir le concept de « médicaments inappropriés » chez le sujet âgé. Pour faciliter la démarche des cliniciens 2 listes de médicaments considérés comme inappropriés sont disponibles en tableau 1 (quel que soit le terrain) et tableau 2 (selon le terrain).

7) Médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) :

Certains médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance particulière chez le sujet âgé, car ils sont souvent à haut risque de surdosage ou/et d'interactions médicamenteuses. Le tableau 3 est disponible pour les principaux médicaments à risque et ayant une MTE chez le sujet âgé.

8) Relations entre le patient et son traitement médicamenteux :

Il est important d'évaluer la connaissance que le patient a de son traitement en général, de l'utilité de ses médicaments en particulier (à quoi ils servent) et de sa fidélité à suivre son traitement (observance). De plus ses croyances et ses représentations sont parfois utiles à expliquer des comportements pouvant être nuisibles à l'objectif thérapeutique. Son niveau socio culturel, son rythme de vie (plan de prises) et le contexte économique de sa prise en charge sont des éléments à prendre en compte. Enfin la motivation à se soigner pour les personnes âgées reste fondamentale avec l'identification des handicaps (vue et DMLA, perte de dextérité pour ouvrir certains conditionnements, extraire ou couper certains comprimés), et des facteurs de non observance (altération du goût, perte de l'appétit, troubles digestifs...). La personne âgée représente souvent un terrain à part au travers de ces objectifs du fait de l'apparition de troubles cognitifs, physiques ou psycho comportementaux. Il est dès lors très utile d'avoir recours à l'entourage proche pour avoir quelques réponses aux éléments préalablement définis.

V. 2 – Après la prescription (pendant le traitement)

1) Respect de la titration :

En dehors des indications d'urgence, la majorité des traitements sont non validés dans la population âgée. Le principe est donc de suivre la loi « START Low and GO Slow » et de débiter avec des petites posologies et de les augmenter progressivement.

2) Le réflexe iatrogénique :

Outre l'historique médicamenteux qui est une source d'information importante, une majorité des patients âgés présente ou présentera un effet indésirable qui peut être directement lié à l'effet pharmacologique donc incontournable (exemple des anticholinergiques), à une interaction médicamenteuse, à une mauvaise adaptation posologique ou encore à un mauvais plan de prises. Ainsi il paraît important d'avoir **un réflexe iatrogénique** devant tout événement clinique nouveau à l'admission ou en cours d'hospitalisation, en particulier en cas de modification thérapeutique récente (nouveau médicament et/ou nouvelle posologie).

Sont disponibles plusieurs tableaux d'effets indésirables (tableaux 4 et 5) ; ils sont classés en 2 grandes catégories :

- Effets indésirables (EI) : les principaux EI rencontrés chez la personne âgée
- Interactions Médicamenteuses (IM) : les 3 principaux effets indésirables liés aux 10 IM les plus fréquentes.

Dans cet état d'esprit la nécessité d'établir un historique médicamenteux à l'admission permet d'avoir deux types de réponses : le premier concerne les relations que le patient entretient avec son traitement globalement et avec certains médicaments spécifiquement ; le second doit permettre d'identifier si l'hospitalisation n'a pas une origine iatrogène médicamenteuse. Si ce dernier élément est identifié il convient d'en définir la cause, de réévaluer précisément le traitement et d'étudier si sur le plan cognitif, le patient est en mesure de recevoir une éducation thérapeutique ou la remise de documents spécifiques (exemples : plan de prises détaillé, imagier, conseils de préparation du pilulier...), lui permettant de mieux gérer l'ensemble de son traitement. L'entourage peut ou doit être sollicité si nécessaire.

3) Rationalisation de la prescription (nombre de médicaments) :

Tout patient ayant plus de 6 médicaments dans son ordonnance pendant l'hospitalisation doit avoir fait l'objet d'une analyse argumentée notée dans le dossier médical. Certains médicaments dont le niveau de preuve n'est pas franchement établi pourront être supprimés.

4) Surveillance des traitements en cours :

La surveillance des traitements en cours (poursuivis ou introduits) se fait sur les bases d'objectifs thérapeutiques clairement établis. Cette surveillance peut être basée sur la clinique (amélioration de l'état), sur l'imagerie médicale et sur les examens biologiques. Ces objectifs doivent être diffusés à tout praticien en charge du patient ; ceci est particulièrement vrai pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Si le patient est en état de saisir l'importance de cette surveillance il est fortement recommandé de lui

remettre (à lui ou à son entourage) un document insistant sur la nécessité de surveiller tel(s) ou tel(s) élément(s).

5) A la sortie :

Il est nécessaire de définir les critères et le rythme de surveillance des thérapeutiques. Les modifications thérapeutiques réalisées pendant l'hospitalisation doivent être argumentées dans la lettre de sortie adressée au médecin traitant et pouvant être également adressée au pharmacien correspondant (désigné par le patient) soit sous la même forme soit sous une forme spécifique à déterminer pour que le pharmacien participe avec le médecin à l'obtention de résultats optimisés (Esprit de la loi HPST).

Selon les cas, il doit être proposé la nécessité d'une révision régulière (à définir) de l'ordonnance.

VI – Supports d'aide à la prescription

Il s'agit de 5 listes⁵. Elles représentent des supports d'aide à la prescription et à la reconnaissance des effets indésirables médicamenteux discutés dans la partie « principes de prescription des médicaments chez le sujet âgé ».

Chaque liste est construite à partir de la présentation clinique afin de faciliter le repérage et l'éducation au « réflexe iatrogénique ». Ces listes ne sont pas exhaustives. Elles ne contiennent que les éléments incontournables de l'iatrogénie chez le sujet âgé.

En cas de forte suspicion d'EIM, une enquête pharmacologique doit être envisagée auprès des pharmaciens cliniciens et du centre de pharmacovigilance.

Méthodologie: Les listes présentées ont été élaborées conjointement après concertation entre pharmaciens et gériatres cliniciens du CHU de Grenoble sur la base de l'examen des références internationales et nationales ;

Elles ont été ensuite proposées pour cotation à un panel de 9 gériatres du sillon nord Alpin, afin qu'ils donnent leur accord, plus ou moins fort sur une échelle de 5 possibles (« accord fort », « d'accord », « pas d'accord », « pas du tout d'accord » ou « ne sait pas »)⁵.

⁵ D'autres listes seront par la suite mises à disposition après mises à jour et validation il s'agit de listes de médicaments à ne pas broyer du fait de la forme galénique et d'une autre sur les médicaments qui peuvent altérer le goût. De la même façon la préparation des doses à administrer a fait l'objet d'un rapport intéressant de la part de l'académie de pharmacie et que l'on pourra proposer dans une mise à jour prochaine [22].

⁵ Gériatres ayant participé à la cotation : Drs Pascal Couturier, Isabelle Ianièce, Catherine Bioteau, Claire Millet, nabil Zehrouni, Gaétan Gavazzi (Grenoble) – Dr Odile CCEzar (Voiron), Dr Matthieu Debray (Annecy), Dr Serge Perraud (Sallanches).

VI. 1 – Listes médicaments inappropriés

Un médicament inapproprié peut être défini comme ayant un bénéfice attendu inférieur au risque encouru. Cette liste a d'abord été basée sur les critères de Beers, sur l'étude STOPP/START et sur les critères français de Laroche, avant d'être soumise à l'avis du panel de gériatres.

Utilisation des tableaux : Le tableau 1 concerne les médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans, quel que soit le terrain ; toute nouvelle prescription doit se référer au tableau pour en vérifier l'opportunité. Le tableau 2 recense les médicaments inappropriés en fonction du terrain ; un terrain particulier doit permettre de se reporter au tableau afin de vérifier l'opportunité de toute nouvelle prescription.

VI. 2 – Liste médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE)

Le tableau 3 présente la liste de tous les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire ceux dont le seuil de toxicité est proche du seuil d'efficacité. Ces médicaments nécessitent une surveillance plus étroite que les autres prescriptions, notamment chez les sujets âgés chez qui, les fonctions excrétrices étant diminuées, la pharmacocinétique est modifiée.

VI. 3 – Liste effets indésirables

Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables iatrogènes les plus fréquemment rencontrés chez la personne âgée.

Utilisation du tableau : La constatation de tout nouvel événement clinique doit immédiatement se faire reporter au tableau afin de vérifier si cet événement peut être imputable à l'utilisation d'un médicament prescrit.

VI. 4 – Liste interactions médicamenteuses

Le tableau 5 présente les 3 conséquences cliniques dues aux 10 interactions médicamenteuses les plus fréquentes chez le sujet âgé. Il traite plus de la fréquence de la rencontre de l'interaction plus que de la gravité. Il convient de tenir compte de ce dernier élément dans la gestion de l'interaction⁶ et une attitude sur la gestion de ce risque a été abordée [21].

Utilisation du tableau : La constatation de tout événement clinique doit faire se reporter au tableau pour vérifier s'il peut être dû à l'interaction de deux médicaments.

⁶ Quatre niveaux de gravité sont définis par l'AFSSaPS :

Niveau 1= Contre indiquée (CI), Niveau 2 = A déconseiller (AD), Niveau 3 = précaution d'emploi (PE), Niveau 4 = à prendre en compte (APEC)

TABLEAU 1. MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS CHEZ LE SUJET DE PLUS DE 75 ANS, QUEL QUE SOIT LE TERRAIN.

Médicaments impliqués	Iatrogénie	Force de l'accord
Antidépresseurs imipraminiques	Effet anticholinergique	+++
Neuroleptiques phénothiazine	Effet anticholinergique	++
Hypnotiques anticholinergiques	Effet anticholinergique	++
Antihistaminiques	Effet anticholinergique	+
Antispasmodiques anticholinergiques	Effet anticholinergique	+
BZD à demi-vie longue	Chute/somnolence	+++
BZD à dose > 1/2N	Chute/somnolence	++
Antihypertenseurs à action centrale	Hypotension	+
Sulfamides hypoglycémiantes	Hypoglycémie	+
Vasodilatateurs cérébraux	Pas d'efficacité démontrée, Hypotension	+++

TABLEAU 2. MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS CHEZ LE SUJET DE PLUS DE 75 ANS EN FONCTION DU TERRAIN.

Terrain	Médicaments impliqués	Force de l'accord
Ulcère	AINS, aspirine >325 mg	++
RAU/HBP	Anticholinergique, oxybutinine	++
Arythmie	Antidépresseur imipraminique	+
Parkinson	Antipsychotiques conventionnels	++
BPCO	BZD à demi-vie longue, Béta-bloquants	+
Chutes	BZD, neuroleptiques, vasodilatateurs	+
Aspirine sans antécédents de SCA, AVC ou AOMI		+
Aspirine + AVK sans IPP		+
Diurétique de l'anse dans l'HTA en 1ère ligne et monothérapie		+++
IPP pleine dose pour ulcère peptique > 8 semaines		++
AINS en association		++
Association de 2 psychotropes de la même classe		+++
Warfarine > 6 mois pour TVP non compliquée		+++
Warfarine > 1 an pour EP non compliquée		+++

TABLEAU 3. MEDICAMENTS A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE.

Type de suivi	MMTE	Surveillance	Cibles
Suivi Biologique	AVK	Temps de Quick exprimé en INR	2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication
	Lévothyroxine sodique	TSH / T3-T4	Taux physiologiques
	Insuline	Glycémie	HbA1c entre 6 et 7 %
Dosage des Principes Actifs (PA)	Digoxine	Digoxinémie	0,8 à 1,5 ng/mL
	Carbamazépine	Carbamazépinémie	4 à 12 mg/L
	Phenobarbital	Barbitémie	10 à 30 mg/L
	Phénytoïne	Phénytoïnémie	5 à 15 mg/L
	Théophylline	Théophyllinémie	8 à 15 µg/mL
	Carbonate de lithium	Lithiémie	0,5 à 0,8 meq/L
	Aminosides (Antibiotiques)	Dosage plasmatique	Concentrations pic et résiduelle
	Vancomycine (Antibiotique)	Dosage plasmatique	5 à 10 mg / l
Dosage PA Immuno supresseurs	Ciclosporine	Dosage plasmatique	Taux résiduel (100 à 200 ng/ml)
	Tacrolimus	Dosage plasmatique	10 à 15 ng/ml jusqu'à M6, 5 à 10 ng/ml ensuite)
	Sirolimus Everolimus	Dosage plasmatique	5 à 15 ng/ml

TABLEAU 4. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LA PERSONNE AGEÉ.

Syndromes cliniques	Médicaments impliqués	Force de l'accord
Hémorragie / Anémie	AINS, aspirine	+++
	AVK + interactions AVK	+
Hypotension orthostatique	Antihypertenseurs	+++
	Alpha-bloquants	+++
	Dérivés nitrés	+++
	Antidépresseurs imipraminiques	++
	Antiparkinsonien	+
	Neuroleptiques	+++
/ Bradycardie / Torsades de pointe / Hausse QT	Anti-arythmiques classe Ia, III (amiodarone)	++
	Bétabloquants	++
	Digitaliques	++
	Inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem)	+
	Neuroleptiques	+
	Antidépresseurs	+
	Macrolides, Fluoroquinolones	+
Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	AINS	+++
	Diurétiques	++
	IEC, ARAII	+++
Hyponatrémie	Diurétiques	+++
	IEC, ARAII	++
	Antidépresseurs (ISRS+)	+++
	Inhibiteurs de la pompe à protons	+
Dyskaliémie	Diurétiques	+++
	Laxatifs stimulants	++
	Amphotéricine B IV	+
	Kayexalate®	+++
	Glucocorticoïdes	+
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	++
	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II	++
Confusion / somnolence	Antalgiques palier II et III	+++
	Benzodiazépines à 1/2 vie longue	+++
	Neuroleptiques	+++
	Hyponatrémiant	++
	Hypoglycémiant	+++
Syndrome extrapyramidal	Neuroleptiques (typiques+) et neuroleptiques cachés (metoclopramide, domperidone)	+++
	Antidépresseurs ISRS	+
Rétention urinaire	Anticholinergiques	++
	Morphinomimétiques	++
	Sympathomimétiques alpha	+

**TABLEAU 5. PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RECENSEES CHEZ LA PERSONNE
AGEE.**

Syndromes cliniques	Interactions médicamenteuses	Force de l'accord
Hémorragie sous AVK	AVK + AINS forte dose	+++
	AVK + miconazole	+++
	AVK + inhibiteurs enzymatiques	++
	AVK + Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides...)	++
	AVK + paracetamol > 4 g/j > 4 jours	+
Bradycardie	Bradycardisants +/- hypokaliémiants +/- médicaments allongeant le QT	++
Insuffisance rénale	Diurétiques + IEC ou ARA II	++
	AINS + IEC ou ARA II	+++
	Association de médicaments néphrotoxiques	+++
	Néphrotoxiques + diurétiques, IEC ou ARA II	+++

VII – Références bibliographiques

(1) Léger S, Impact d'un programme d'éducation des patients sous traitement antivitaminé K sur les attitudes de prévention vis à vis du risque iatrogène Thèse doctorat d'état en pharmacie 2002

(2) Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly. *Rev Med Interne*. 2004 ;25(8):582-90.

(3) Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 ;59(2):157-62. Epub 2003 May 7.

(4) Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, Branch LC, Schmader KE. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc*. 2005 ;53(9):1518-23.

(5) Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990 ;150(4):841-5.

(6) Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002 ;50(12):1962-8.

(7) Gross DJ, Ratner J, Perez J, Glavin SL. International pharmaceutical spending controls: France, Germany, Sweden, and the United Kingdom. *Health Care Financ Rev*. 1994 ;15(3):127-40.

(8) Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005; 10;165(1):68-74.

(9) Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres*. *BMJ*. 2000;15;320(7241):1036.

(10) Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000; 1;109(2):87-94.

(11) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 ; 3;329(7456):15-9.

- (12)** Trinh-Duc A, Doucet J, Bannwarth B, Trombert-Pavot B, Carpentier F, Bouget J, Queneau P; Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET). Admissions of elderly to French emergency departments related to adverse drug events. *Thérapie*. 2007;62(5):437-41.
- (13)** Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997;28;157(14):1531-6.
- (14)** Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 ;46(2):72-83.
- (15)** Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-31. Epub 2007 Jun 7.
- (16)** Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT :Prescribing in Elderly People 1 :Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? www.thelancet.com Vol 370 July 14, 173-184, 2007
- (17)** Spinewine A, Dumont C, Mallet L, Swine C. Medication Appropriateness Index: reliability and recommendations for future use. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:720-722.
- (18)** AFSSaPS Bon Usage Mise au point prévenir la iatrogénèse chez la personne âgée Juin 2005 (Guide de 20 pages)
- (19)** HAS Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations professionnelles Octobre 2007
- (20)** Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Propositions d'actions concertées Démarche participative Octobre 2007
- (21)** Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in older patient. *Lancet* 2007;370:185-91.
- (22)** Académie de pharmacie « Rôle des Pharmaciens dans les Établissements Hospitaliers pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) » Rapport 2009
- (23)** Manuel de certification des établissements de santé – V2010 – Partie 3, référence 8, Critère 20b – HAS, novembre 2008.
- (24)** Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments – HAS, juillet 2011.

VIII – Documents associés

- PRESCRIP-PRO 007 – Modalités générales et spécifiques de prescription des médicaments en intra-hospitalier
- PRESCRIP-PRO 011 – Maîtrise du circuit des médicaments : prescription – dispensation – administration – suivi thérapeutique
- PRESCRIP-PRO 012 – Modalités de prescription des médicaments chez le sujet âgé

IX – Diffusion

- 1) Une diffusion de ce guide « prescription du sujet âgé » se fera sur l’Intranet du CHU : tout d’abord VDoc puis sur une page spécifique de l’Intranet de la Commission des Prescriptions.
- 2) Une diffusion particulière sera réalisée dans les unités non gériatriques, montrant une activité forte dans la population des plus de 75 ans.
- 3) Une diffusion à tous les pharmaciens cliniciens intervenant dans les unités sera réalisée afin qu’ils sensibilisent eux même les prescripteurs.
- 4) Une intervention auprès des jeunes prescripteurs (internes) sera réalisée à chaque semestre lors de leur réunion d’accueil.

X – Evaluation

- 1) Un audit de prévalence un jour donné sera réalisé sur des médicaments cibles dans l’ensemble des unités de soins. Les dates sont fixées par la Commission des Prescriptions
- 2) Des enquêtes seront réalisées concernant des effets indésirables, des interactions médicamenteuses ou des recommandations précises présentées dans le « guide prescription chez le sujet âgé 2011 » ; elles seront réalisées à la demande de la Commission des Prescriptions, de l’institution ou des gériatres.

XI – Mises à jour

Les utilisateurs de ce guide sont fortement sollicités pour aider les initiateurs de ce guide à l’améliorer par leurs suggestions et leurs remarques.

XII – Groupe de Travail

Diffusion	Tous les services du CHU, gériatres, pharmaciens	Sept. 2011
Classement	Dans VDoc : « Secteurs médicaux et médico-techniques – Commission des Prescriptions »	

Rédaction	Prudence Gibert, Josselin Malot, Gaëtan Gavazzi	Fév. 2011
Vérification	Jean Calop, Isabelle Rieu	Sept. 2011
Vérification Qualité	Florence Imburchia, UQEM	03/01/2012
Approbation	Commission des Prescriptions	07/11/2011

Historique	Raisons des modifications	Date
Version 1	Création	Fév. 2011



Serment des Apothicaïres



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE CHEZ LA
PERSONNE AGEE HOSPITALISEE : DIFFUSION D'UN GUIDE LOCAL ET
EVALUATION DE LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION PAR MESURE DE LA
CONFORMITE DES POSOLOGIES A LA FONCTION RENALE**

Soutenue le 21 septembre 2012 par Prudence Gibert

Résumé : La réduction des effets indésirables graves dans la population âgée est une priorité réglementairement établie. Une étude de type un jour donné a été réalisée dans l'ensemble des unités de soins susceptibles d'accueillir des patients de plus de 75 ans au sein de notre CHU, dans le but de mesurer la qualité des prescriptions. L'objectif était d'évaluer la conformité de l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale de ces patients.

412 patients ont été inclus dans l'étude. Les médicaments dont la posologie doit être adaptée à la fonction rénale étaient présents dans 97 % des prescriptions. Le jour de l'étude, 30 % des patients n'avaient pas d'évaluation de la fonction rénale. Lorsqu'une clairance de la créatinine était calculée et rapportée dans le dossier médical, 31 % des médicaments nécessitant une adaptation avaient une posologie incorrecte.

La présence d'une pesée, d'un antécédent de maladie rénale chronique, le nombre de médicaments, la compétence gériatrique et la présence pharmaceutique dans les unités de soins étaient associés à une évaluation plus fréquente de la fonction rénale. Les facteurs indépendamment associés à un sur-risque de non-adaptation des posologies à la fonction rénale étaient le poids, le nombre d'antécédents, et la sévérité de l'insuffisance rénale.

Bien que la prescription chez le sujet âgé soit complexe, il paraît urgent d'améliorer l'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation des posologies à la fonction rénale des patients âgés. La sensibilisation des prescripteurs aux problématiques iatrogènes chez le sujet âgé représente un enjeu de santé publique pour lequel le pharmacien clinicien peut et doit avoir un rôle.

Mots clés : Iatrogénie médicamenteuse, Gériatrie, Evaluation de la fonction rénale, Adaptation des posologies

Jury :
Mr le Pr Jean CALOP
Mr le Pr Gaëtan GAVAZZI
Mme le Dr Anne BOYER
Mme le Dr Sylvie MAZIERE
Mr le Dr Pierrick BEDOUCH

Adresse mail : prudencegibert@gmail.com