



HAL
open science

Évaluation et comparaison des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les sujets âgés entre les services de gériatrie et de MCO du centre hospitalier Eure-Seine

Emmanuelle Laforge

► **To cite this version:**

Emmanuelle Laforge. Évaluation et comparaison des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les sujets âgés entre les services de gériatrie et de MCO du centre hospitalier Eure-Seine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01234920

HAL Id: dumas-01234920

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234920v1>

Submitted on 27 Nov 2015

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014 / 2015

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

par

LAFORGE EMMANUELLE

Né(e) le 06 / 02 / 1987 à Vire (14)

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2015

***Evaluation et comparaison des prescriptions médicamenteuses
potentiellement inappropriées chez les sujets âgés entre les services
de gériatrie et de MCO du centre hospitalier Eure-Seine.***

Président du jury :

Philippe Vérité *Pharmacien Professeur des Universités*

Membres du jury :

Remi Varin *Pharmacien Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

François Sichel *Pharmacien Professeur des Universités*

Jean Doucet *Médecin Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

Constance Loue *Pharmacien assistant spécialiste*

Séverine Bergon *Praticien hospitalier*

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>sumombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>sumombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Remerciements

Je remercie Monsieur Philippe Vérité, Professeur des Universités, de me faire l'honneur d'être le Président du jury de mon mémoire de DES.

Je remercie également Mme Séverine Bergon d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse et de m'avoir soumis ce sujet. Merci Séverine de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de ce mémoire, de m'avoir encadrée pendant mes deux derniers semestres d'internat.

Merci à Remi Varin, François Sichel, Jean Doucet et Constance Loue, membres du jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Merci à l'ensemble de l'équipe du centre hospitalier Eure-Seine d'Evreux-Vernon pour leur accueil chaleureux et tout le soutien logistique et technique qu'ils ont fourni pour organiser ce travail. Une dédicace à monsieur Lokmane Belghazi que j'ai régulièrement embêté avec mes questions. Merci à vous tous pour votre précieuse aide.

Merci à mes parents et ma famille de m'avoir toujours soutenu durant ces neuf années d'étude.

Merci à tous les autres

Liste des abréviations

AC/FA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ADH : Hormone antidiurétique
ADS : Anticholinergic Drug Scale
ADT : Antidépresseur tricyclique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-H2 : Antihistaminiques H2
Anti-H1 : Antihistaminiques H1
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APNET : Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
ARAI : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II
ARS : Agence Régionale de Santé
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antivitamine K
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BZD : Benzodiazépine
CH : Centre hospitalier
CHI : Centre hospitalier intercommunal
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CLUD : Comité de lutte contre la douleur
CREDES : Centre de Recherche, d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé
CRP : Protéine C réactive
CSG : Court-séjour-gériatrique
DREES : Direction de la Recherche, des Études et de l'Évaluation des Statistiques
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ENEIS : Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins
EPO : Érythropoïétine
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension artérielle
IC : Inhibiteur calcique
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé
IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IRSS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
MIPSA : Médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie
MISA : Médicaments inappropriés chez le sujet âgé
MNA : Mini Nutritional Assessment
MPI : Médicament potentiellement inapproprié
NLP : Neuroleptique
OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SMR : Service médical rendu
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
UE : Union européenne
USLD : Unité de Soins de Longue Durée

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	3
Table des matières	4
Table des tableaux	7
Table des figures	8
Table des annexes	8

Partie 1 :

Le sujet âgé et sa prise en charge médicamenteuse

1. Généralités	9
1.1. Contexte.....	9
1.2. Données épidémiologiques françaises.....	9
1.3. Définition du sujet âgé.....	10
1.4. Consommation de médicaments en France	12
2. Modification des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments chez la personne âgée	15
2.1. Paramètres pharmacocinétiques	15
2.1.1. Absorption.....	15
2.1.2. Distribution	15
2.1.3. Métabolisation	17
2.1.4. Elimination.....	18
2.2. Paramètres pharmacodynamiques	19
3. La iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé	21
3.1. Généralité.....	21
3.1.1. Définition	21
3.1.2. Facteur de risque	22
3.1.3. Classes thérapeutiques incriminées	24
3.2. Prescription médicamenteuse inappropriée chez le sujet âgé.....	25
3.3. Cas particulier des patients institutionnalisés	34
3.4. Coût de la iatrogénie médicamenteuse	35

4. Grand syndrome gériatrique et médicaments particulièrement à risque chez le sujet âgé	35
4.1. Syndromes gériatriques	35
4.1.1. Démence	35
4.1.2. Chute.....	38
4.1.3. Dénutrition.....	40
4.1.4. Désordres électrolytiques.....	43
4.2. Médicaments à risque chez le sujet âgé	44
4.2.1. Médicaments à propriété anticholinergiques	44
4.2.2. Benzodiazépines	48
4.2.3. AINS	50

Partie 2 :

Étude de la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé hospitalisé ou institutionnalisé au sein du centre hospitalier Eure-Seine.

1. Introduction	53
2. Objectif de l'étude	54
3. Matériels et Méthodes	55
3.1. Type d'étude	55
3.2. Critères d'inclusion.....	56
3.3. Elaboration de la grille de recueil d'information	56
3.4. Méthodologie du recueil des données	58
3.4.1. Période de recueil.....	58
3.4.2. Descriptif du recueil.....	59
4. Résultats	60
4.1. Description de la cohorte.....	60
4.2. Données biologiques et anthropométriques.....	60
4.3. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé.....	62
4.3.1. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé indépendamment de toute pathologie = MISA	63
4.3.1.1. Les médicaments à propriétés anticholinergiques.....	65
4.3.1.2. Les benzodiazépines ou apparentés	67
4.3.1.3. Les AINS et l'aspirine à dose antiagrégant plaquettaire	68

4.3.1.4. Les autres classes thérapeutiques	60
4.3.2. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie = MIPSAs	69
4.3.3. Les médicaments pourvoyeurs de chute	72
4.3.4. Synthèse	74
5. Discussion	75
5.1. Données biologiques et anthropométriques	75
5.2. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé	76
5.2.1. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé indépendamment de toute pathologie = MISA	77
5.2.1.1. Les médicaments anticholinergiques	77
5.2.1.2. Les benzodiazépines ou apparentés	79
5.2.1.3. Les AINS et l'aspirine à dose antiagrégant plaquettaire	80
5.2.1.4. Les autres classes thérapeutiques	80
5.3.1. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie = MIPSAs	80
5.4. Limite de l'étude.....	83
5.5. Perspective.....	83
5.6. Retentissement des résultats de notre étude au sein de l'établissement	83
6. Conclusion.....	85
Bibliographie.....	86
Annexes	93
Résumé	95

Table des tableaux

Tableau 1 : Principaux médicaments inappropriés chez le sujet âgé	30
Tableau 2 : Justification de la grille des médicaments inappropriés en dehors de toute pathologie	32
Tableau 3 : Justification de la grille des médicaments inappropriés en cas d'une pathologie associée.....	34
Tableau 4 : Propriétés des neuroleptiques en défaveur de leur utilisation en cas de démence	36
Tableau 5 : Médicaments exposant à un risque de chute	40
Tableau 6 : Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (adapté de l'Anticholinergic Drug Scale (ADS))	47
Tableau 7 : Répartition du nombre de dossiers par service.....	61
Tableau 8 : Evaluation biologique et anthropométrique selon le service.....	62
Tableau 9 : Patient avec au moins un médicament inapproprié	62
Tableau 10 : Evaluation des MISA par type de médicament	64
Tableau 11 : Proportion des sujets inclus traités par des médicaments anticholinergiques	65
Tableau 12 : Bilan des prescriptions de benzodiazépines en gériatrie	68
Tableau 13 : Résultat de l'évaluation par MIPS A	70

Table des figures

Figure 1 : Proportion des personnes âgées résidentes en maison de retraite par tranche d'âge.....	10
Figure 2 : Caractéristiques de l'état de santé des personnes âgées. Données de l'IRDES.....	12
Figure 3 : Relation entre la consommation médicamenteuse et le nombre de pathologies	13
Figure 4 : Part de la dépense médicamenteuse liée à la population âgée, en France en 2011 pour les classes thérapeutiques les plus utilisées	14
Figure 5 : Classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses d'événements indésirables	24
Figure 6 : Événements indésirables graves hiérarchisés selon leur fréquence et la classe thérapeutique : données de la pharmacovigilance française	25
Figure 7 : Schéma récapitulatif des caractéristiques du processus de l'inflammation.....	41
Figure 8 : La spirale de la dénutrition	42
Figure 9 : Relevé des médicaments susceptibles de perturber l'équilibre hydro-électrique prescrit chez patient dépourvu de bilan biologique de moins de trois mois.....	62
Figure 10 : Médicament potentiellement inapproprié par prescription selon le service	63
Figure 11 : MISA les plus fréquemment utilisés	65
Figure 12 : Principaux médicaments anticholinergiques prescrits lors de notre étude	66
Figure 13 : Répartition des médicaments anticholinergiques selon le secteur.....	67
Figure 14 : MIPSAs fréquemment prescrit	70
Figure 15 : Répartition des MIPSAs selon le secteur	71
Figure 16 : Médicaments inappropriés dans le cadre d'une démence les plus fréquemment retrouvés	72
Figure 17 : Proportion de sujets exposés à un risque de chute en raison de la prise de médicament favorisant	73

Table des annexes

Annexe 1 : Grille d'évaluation	92
--------------------------------------	----

Partie 1 :

Le sujet âgé et sa prise en charge médicamenteuse

1. Généralité

1.1. Contexte

La prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées est un enjeu majeur de santé publique.

En effet, la loi de santé publique du 9 août 2004 (n°2004-806) vise notamment à réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez les sujets âgés et les accidents iatrogènes médicamenteux entraînant une hospitalisation [1].

De même, le critère 20b du manuel de certification v2010 et v2014, décrit la mise en place d'un système permettant de diminuer la iatrogénie relative aux prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés. Ce qui consiste à mener une réflexion sur les prescriptions inappropriées et à mettre au point des outils de bonne prescription ou des actions de sensibilisation [2].

Par ailleurs, le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie de 2009 relatif au rôle des pharmaciens dans les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) recommande aux pharmaciens d'intervenir en étroite collaboration avec le médecin coordinateur et les soignants afin d'assurer une meilleure qualité de prise en charge des résidents. Ainsi le pharmacien doit mettre en place des actions contribuant à lutter contre la iatrogénie médicamenteuse et à améliorer la qualité, la sécurité et le bon usage du médicament [3].

1.2. Données épidémiologiques françaises

En France, l'espérance de vie ne cesse d'augmenter. On assiste par conséquent à un vieillissement de la population française. Ainsi, selon les données de l'Insee du 1er janvier 2011, les sujets de plus de 65 ans sont au nombre 11 millions (ce qui représente le sixième de la population). Les plus de 75 ans représentent quant à eux 5 800 000 de personnes [4].

En France, en 2011, 488 600 personnes vivent en maison de retraite. L'âge moyen constaté au sein de ces institutions est de 84 ans, mais les résidents les plus jeunes peuvent avoir la cinquantaine. Le taux d'institutionnalisation augmente au cours du vieillissement, 14 % des sujets de 87 ans résident en maison de retraite contre 26% à 92 ans (Cf. Figure 1).

En effet jusqu'à 85 ans le maintien à domicile est pratique courante, toutefois au delà de 90 ans l'institutionnalisation est fréquente du fait notamment de la dégradation de l'état de santé et de la tendance actuelle à une diminution de l'accueil des aînés à domicile par l'entourage [5].

Selon les projections démographiques, la population âgée de 65 ans ou plus devrait quasiment doubler entre 2008 et 2060, et celle âgée de plus de 80 ans devrait presque tripler.

On observe en conséquence, une augmentation du nombre d'EHPAD et de leur fréquentation. Selon l'Insee à l'horizon 2040, le nombre moyen de résident en EHPAD va augmenter d'environ 2,2% par an, contre 1,9% par an pour les personnes âgées dépendantes vivant à domicile [6].

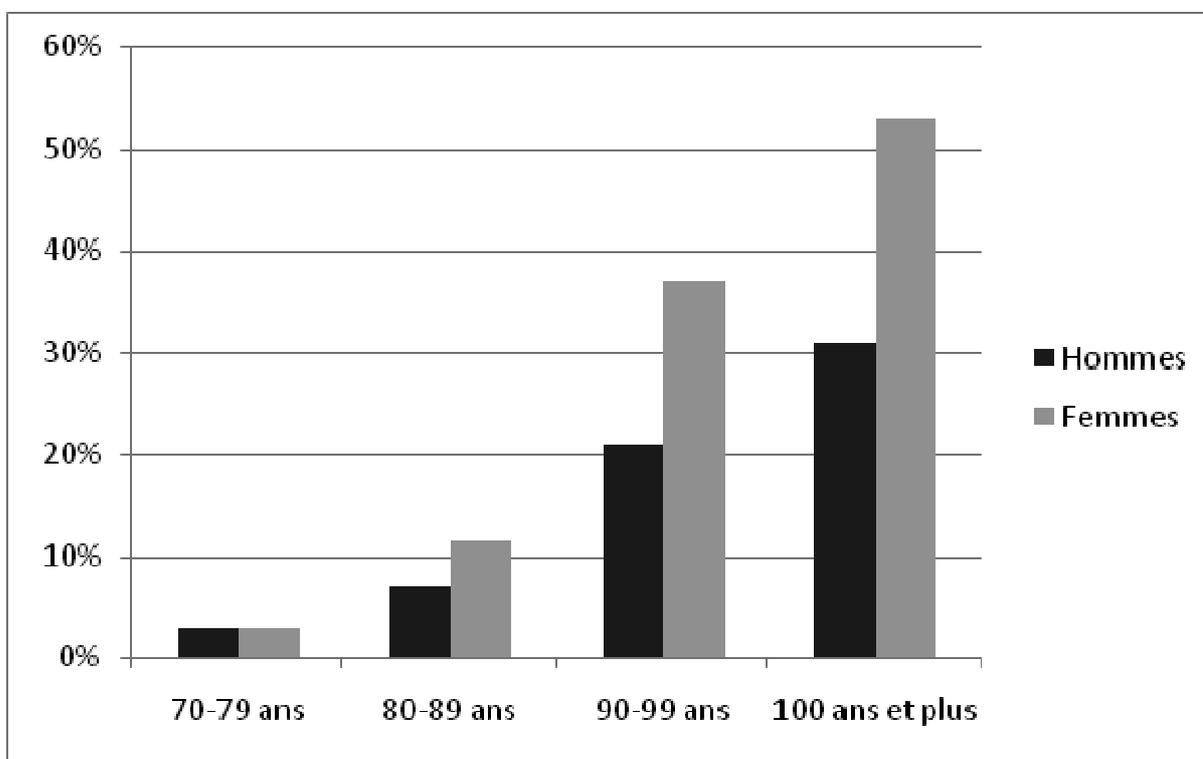


Figure 1 : Proportion des personnes âgées résidentes en maison de retraite par tranche d'âge [7]

1.3. Définition du sujet âgé

Dans la littérature, différents seuils sont retenus pour définir les sujets âgés. Ainsi alors que l'HAS et l'ANSM considèrent la personne âgée comme toutes personnes de 75 ans ou plus, ou toutes personnes de plus de 65 ans présentant une polypathologie. Pour l'OMS, les sujets âgés sont définis comme des sujets de 65 ans et plus. Compte tenu de l'accroissement de

l'espérance de vie et de l'amélioration de l'état de santé des jeunes retraités, l'âge seuil de 65 ans apparaît de moins en moins pertinent. La tendance actuelle est à faire une distinction entre les personnes âgées par groupe d'âge. Deux groupes d'âge sont définis :

Le troisième âge, soit les sujets de 75 ans à 85 ans (conservation de l'autonomie malgré la dégradation de l'état de santé).

Le grand âge, avec les sujets de plus de 85 ans (chez lesquels on observe une majoration de la perte d'autonomie) [8].

Toutefois, le vieillissement étant un processus inéluctable, dont le déroulement varie d'un sujet à l'autre, c'est l'âge physiologique plutôt que l'âge «chronologique» qu'il est important de considérer, car celui-ci prend en compte les antécédents du patient. La grande variabilité interindividuelle du vieillissement conduit à une hétérogénéité importante au sein de la population âgée. Afin de repérer les sujets les plus à risque d'événements péjoratifs (notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisations plus fréquentes avec des durées de séjour multipliées par deux et un risque de ré-hospitalisation plus important), la notion de fragilité a été introduite.

L'Observatoire de la Médecine Générale définit le terme de « fragilité » en se basant sur deux critères obligatoires à savoir un âge de plus de 60 ans, et des sujets chez lesquels une diminution lente et progressive d'au moins une des capacités suivantes a été constatée : physique et/ou intellectuelle et/ou mémoire des faits récents et/ou d'adaptation aux situations nouvelles et/ou de jugement et/ou modification du caractère » [9].

Le vieillissement est très souvent associé à une polypathologie. (Cf. Figure 2) En effet selon l'enquête Santé Protection Sociale de 1998, dans la population générale le nombre moyen d'affections est de trois tandis que les sujets âgés de 75 ans et plus souffrent en moyenne de sept affections [10].

Conjointement avec la polypathologie, une augmentation du nombre de médicaments prescrits par patient est constatée au cours du vieillissement.

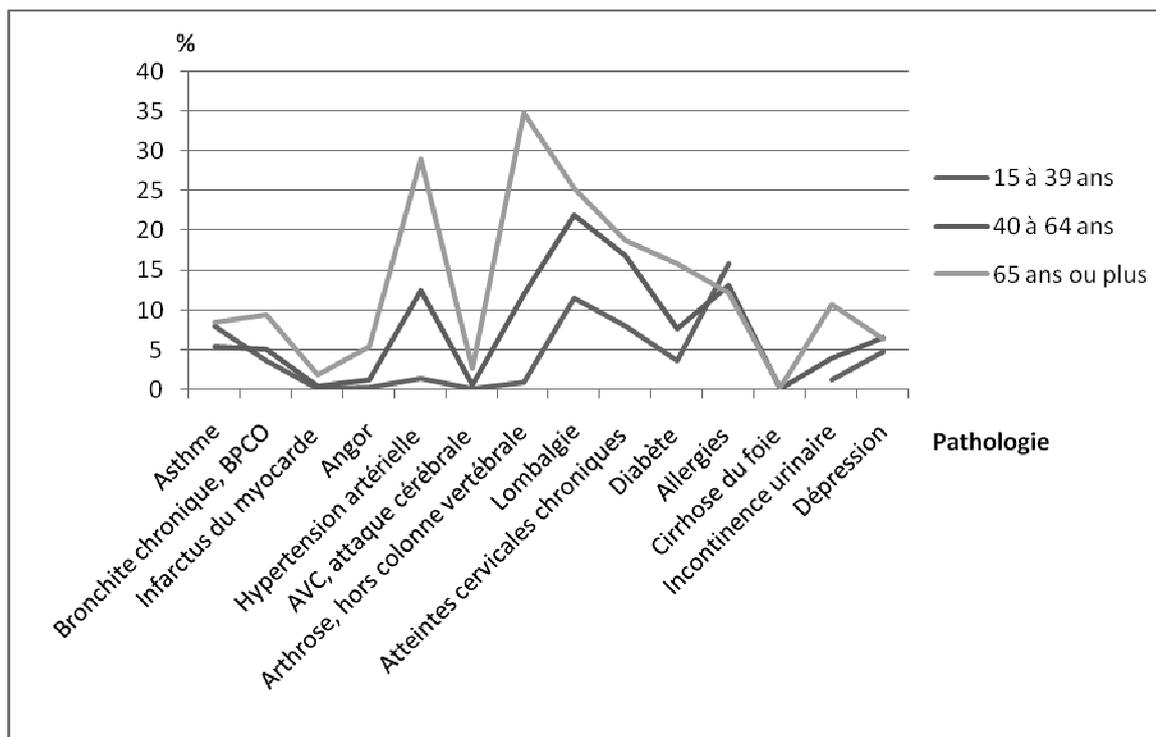


Figure 2 : Caractéristiques de l'état de santé des personnes âgées. [11]

Les sujets âgés constituent une population particulièrement vulnérable du fait notamment de leur plus grande exposition à diverses pathologies en raison du vieillissement :

- pathologies « spécifiques » du sujet âgé (telles que la maladie d'Alzheimer ou l'ostéoporose)
- pathologies non spécifiques du sujet âgé mais pour lesquelles on observe un accroissement de la gravité et de la fréquence sur ce terrain (comme les fractures du col du fémur, les pathologies cancéreuses, les épisodes dépressifs majeurs, les chutes ...).

1.4. Consommation de médicaments en France

La France, est un des pays les plus consommateurs de médicaments, le marché français du médicament avoisine 27,2 Mds €. La France est le pays qui enregistre en 2004, le nombre le plus élevé de vente de médicaments, quantité supérieure de plus de 50 % à l'Angleterre, l'Italie et l'Espagne. Ce qui représente un coût d'approximativement 284 € par an et par habitant contre 200 € environ pour les autres pays européens précédemment listés [12].

En France, 90% des consultations se concluent par une prescription médicamenteuse contre 83 % en Espagne, 72 % en Allemagne ou encore 43 % aux Pays-Bas. Cette plus forte proportion des consultations conduisant à une prescription médicamenteuse en France est à rapprocher à la pratique médicale (forme de « réflexe » de la part des médecins) mais aussi à la pression ressentie par les médecins : 46% des médecins décrivent une pression relative à

une attente de médicament à l'issue de la consultation par leurs patients et 10,2% des médecins en France déclarent effectuer des prescriptions contre leur gré [13].

Les médecins généralistes rapportent par ailleurs la difficulté qu'ils rencontrent pour réévaluer les prescriptions de leur patientèle, en raison de la réalisation de ces dernières par des spécialistes et de l'attachement des malades à des traitements de confort censés améliorer leur qualité de vie [14].

La consommation médicamenteuse augmente en fonction de l'âge, ainsi les plus de 60 ans consomment plus de 40 % des médicaments écoulés sur le marché français chaque année (Cf. Figure 4). Cependant, la consommation médicamenteuse est essentiellement liée au nombre de pathologie que les sujets âgés sont susceptibles de présenter plus qu'à leur avancée dans l'âge (Cf. Figure 3).

Or la polypathologie devient plus fréquente avec l'âge, 93 % des sujets de plus de 70 ans souffrent à minima d'au moins deux pathologies et 85 % d'au moins trois pathologies. En moyenne les sujets de plus de 65 ans souffrent de six pathologies distinctes [8].

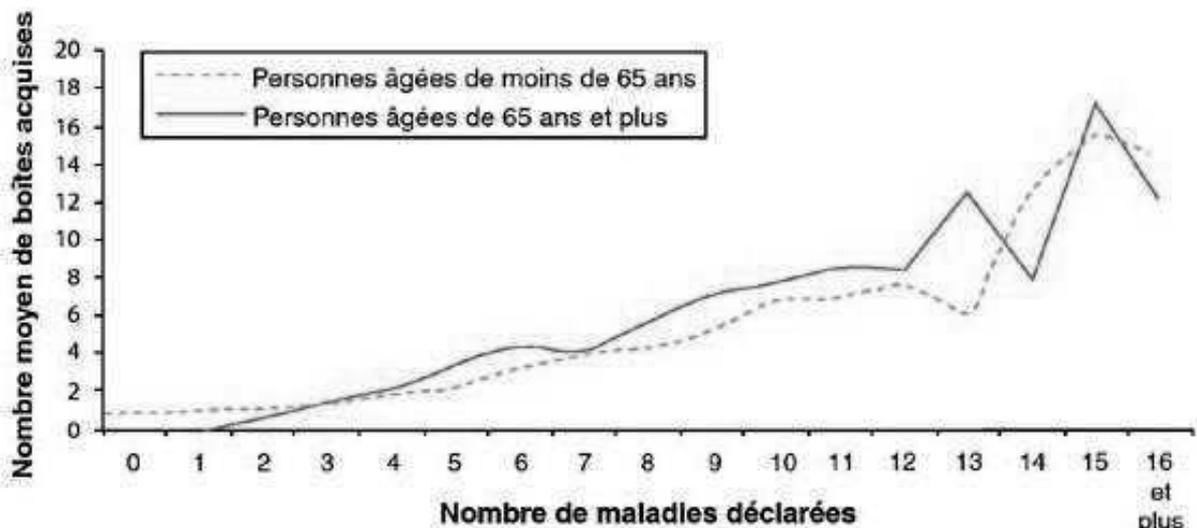


Figure 3 : Relation entre la consommation médicamenteuse et le nombre de pathologies [15]

En ce qui concerne les EHPAD, les prescriptions médicamenteuses comprennent en moyenne huit médicaments selon les études, voire onze ou plus (22,2 % des cas), 21 % des patients recevant au moins trois psychotropes.

Pour les sujets âgés non institutionnalisés, la consommation moyenne est d'environ cinq médicaments par jour (médiane variable selon les études).

Les principaux médicaments prescrits chez les sujets âgés sont les molécules à visée cardio-vasculaire, les psychotropes et les antalgiques.

L'automédication est également fréquente sur ce terrain puisque 8,6% des sujets âgés, ont recouru à cette dernière et 4 % des médicaments acquis par les personnes âgées le sont sans ordonnance.

Les principaux médicaments consommés en dehors de toute prescription médicale sont les antalgiques, les produits diététiques, les vitamines et les laxatifs, ce qui peut avoir de nombreuses conséquences [4-16].

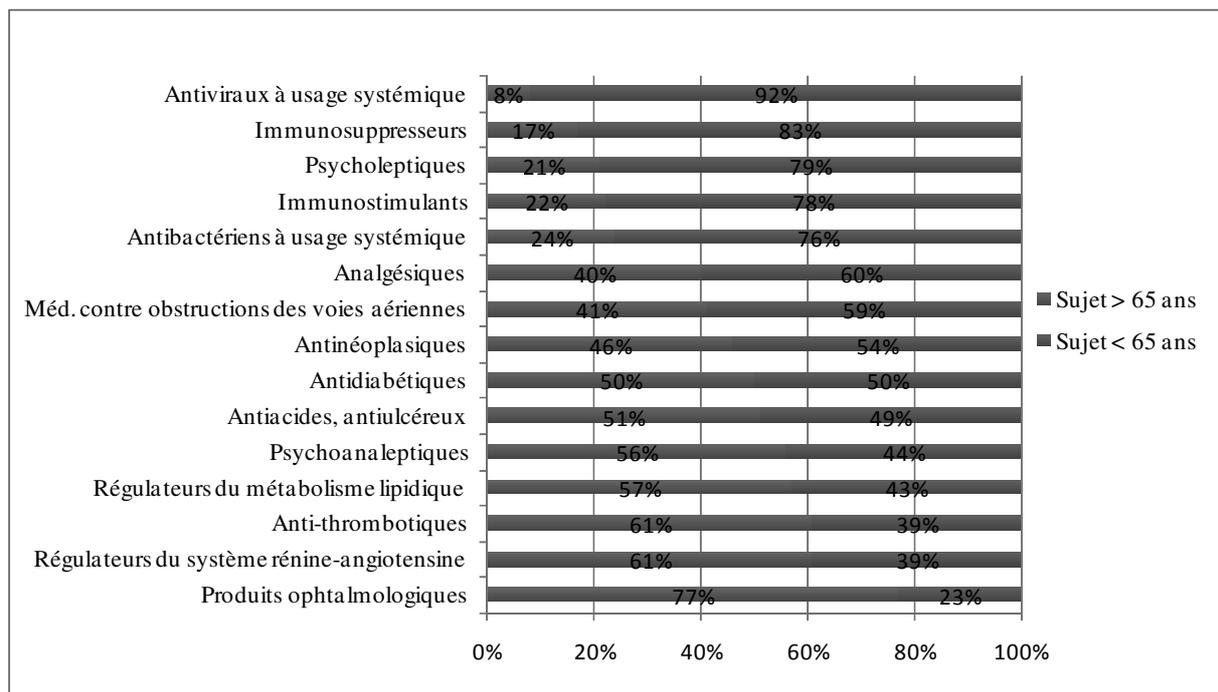


Figure 4 : Part de la dépense médicamenteuse liée à la population âgée, en France en 2011 pour les classes thérapeutiques les plus utilisées [17]

La prise en charge médicamenteuse des personnes âgées a donc un important retentissement économique lié non seulement aux prescriptions elles-mêmes, mais aussi à la iatrogénie. En effet, de nombreux travaux ont établi la relation quasi-linéaire entre la survenue d'effets indésirables et le nombre de médicaments consommés [18].

2. Modification des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments chez la personne âgée

La prise en charge thérapeutique des sujets âgés demeure un challenge. En effet, les effets pharmacologiques des médicaments chez la personne âgée peuvent différer de ceux constatés chez le sujet jeune. Ces changements liés au vieillissement indépendamment de toutes affections conduisent à une plus forte exposition des sujets âgés aux effets indésirables des médicaments.

A ce titre, il convient de porter attention aux paramètres pharmacocinétiques des médicaments avant toute prescription notamment : voies d'élimination et demi-vie plasmatique, degré de fixation à l'albumine plasmatique, existence ou non de métabolites actifs et principales interactions.

D'autre part, en cas de prescriptions de médicaments à marge thérapeutique étroite et pour les médicaments mis récemment sur le marché (les interactions médicamenteuses et les précautions d'emploi sont mal maîtrisées), il convient de renforcer les mesures de surveillance. Il convient également d'éviter de prescrire plusieurs médicaments ayant la même propriété pharmacologique ou contenant le même principe actif.

2.1. Paramètres pharmacocinétiques

2.1.1. Absorption

De façon générale, l'absorption des médicaments diminue avec l'âge. En raison notamment d'une baisse de l'acidité gastrique mais aussi à cause, d'une diminution de la motricité intestinale et d'une diminution de 40 % du débit sanguin au niveau de l'intestin grêle. Ce qui entraîne un allongement du temps nécessaire pour qu'un médicament atteigne sa concentration plasmatique maximale.

En définitive pour la majorité des médicaments l'absorption diminue avec l'âge. Toutefois, ces modifications de l'absorption sont dans la plupart des cas minimales et ne nécessitent pas d'adapter les doses ou la fréquence d'administration des médicaments.

2.1.2. Distribution

Chez le sujet âgé on observe une augmentation de la masse grasseuse au dépend de la masse maigre. Il y a une perte progressive d'eau totale au détriment du compartiment extracellulaire.

Ce qui a pour conséquence une augmentation du volume de distribution pour les médicaments liposolubles et une diminution du volume de distribution pour les médicaments hydrosolubles. Les conséquences de cet accroissement du volume de distribution pour les médicaments liposolubles, sont la nécessité d'espacer les prises et d'augmenter la dose de charge pour ces molécules. En effet ces dernières ont un volume de distribution augmenté, des concentrations sériques plus faibles et un relargage prolongé après stockage dans la masse grasse vis-à-vis des médicaments hydrosolubles.

A l'inverse les médicaments hydrosolubles voient leur volume de distribution diminué et leur concentration sérique, à posologie égale, augmentée chez les personnes âgées vis à vis des sujets jeunes.

Les personnes âgées sont plus sensibles que les sujets jeunes aux variations du volume plasmatique en raison d'une baisse de la sensibilité des barorécepteurs. Ainsi en cas de déplétion aqueuse chez les sujets âgés, on observe une baisse de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque. Ce qui nécessite l'utilisation avec prudence de certaines thérapeutiques exposant à un risque de déplétion aqueuse tel que les diurétiques.

Cette diminution de la sensibilité des barorécepteurs chez le sujet âgé est également à l'origine de la fréquence élevée de l'hypotension orthostatique sur ce terrain notamment chez les personnes recevant des traitements favorisant tels que les diurétiques, les psychotropes, ou les vasodilatateurs.

Chez les seniors, on peut également observer une modification du rapport médicament lié/médicament libre en raison notamment d'une diminution de la concentration sérique de l'albumine qui fixe les médicaments acides (acide salicylique, warfarine, phénytoïne, diazépam), et d'une augmentation de la 1-alpha acide glycoprotéine qui fixe les médicaments basiques (chlorpromazine, disopyramide, érythromycine, propranolol, lidocaïne).

Ces modifications du rapport médicament lié/médicament libre auront des conséquences cliniques en cas de prise d'un médicament à marge thérapeutique étroite et pour les autres en présence d'une pathologie favorisante (c'est-à-dire affectant la synthèse protéique (syndrome inflammatoire, cirrhose, dénutrition, insuffisance cardiaque droite...)).

De même avec l'âge la distribution des médicaments au niveau des organes périphériques se modifie. Ainsi, on observe une réduction du débit cardiaque et une redistribution du flux sanguin vers le cerveau et le cœur, au détriment du débit splanchnique et rénal.

La dénutrition est un problème fréquemment décrit en gériatrie, celle-ci expose les sujets âgés à une perte de poids et à une baisse de la proportion de gras corporelle. Ce qui accroît le risque pour ces sujets de recevoir des thérapeutiques à des doses inappropriées au vue de leur poids, augmentant par conséquent le risque d'effets indésirables et la toxicité [19].

2.1.3. Métabolisation

Les substances lipophiles sont métabolisées par le foie pour en favoriser l'élimination.

La capacité du foie à métaboliser les médicaments est médiée par deux mécanismes :

- Les réactions de phase I (Oxydation, hydroxylation, méthylation...) médiées par les isoenzymes du cytochrome P450
- Les réactions de phase II (réaction de conjugaison, acétylation et sulfatation)

Avec l'âge, les réactions de phase I diminuent ce qui affecte les molécules métabolisées par cette voie telles que l'aminotryptilline, la lidocaïne ou encore le propranolol.

On comprend donc aisément la nécessité d'éviter d'associer les thérapeutiques métabolisées via les isoenzymes du cytochrome P450 avec des inhibiteurs des isoenzymes de ce cytochrome, tels que les antidépresseurs tricycliques ou encore les neuroleptiques ...

Les réactions de phase II, se montrent beaucoup moins affectées par le vieillissement.

Ceci doit orienter les prescriptions chez les seniors : pour les benzodiazépines par exemple, il convient de privilégier celles métabolisées par glycuronoconjugaison telles que le témazépam, l'oxazépam ou encore le lorazépam, au détriment des autres.

Le vieillissement est également associé à une diminution de la clairance hépatique, ce qui est à l'origine d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique. En effet au cours du vieillissement la masse hépatique moyenne passe de 2.2 kg à 20 ans à 1.2 kg à 80 ans, de même la perfusion hépatique chute de 20 à 40% entre les sujets de moins de 40 ans et les sujets plus de 65 ans.

Cette diminution du métabolisme hépatique, est associée à une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments à métabolisme hépatique.

Quant aux médicaments subissant un important effet de premier passage hépatique (tel que la morphine, la codéine, le propranolol, ou le triazolam) on observe une augmentation de leur biodisponibilité.

2.1.4. Élimination

Le rein est l'organe qui est le plus affecté par le vieillissement. La masse rénale diminue avec l'âge (250 g pour un sujet jeune contre 180 g chez un sujet de 80 ans), le nombre de glomérule total diminue avec le temps et le flux sanguin rénal baisse d'environ 10 % tous les dix ans soit approximativement 600 ml/min chez un sujet jeune contre 300 ml/min pour un sujet de 80 ans.

Toutes ces modifications sont à l'origine de la baisse progressive de la filtration glomérulaire avec le temps. Cette dernière est estimée par la clairance de la créatinine. On estime ainsi que la clairance de la créatinine qui est stable jusqu'à environ 45 ans baisse par la suite de 8 ml/min/1,73m² tous les 10 ans.

La clairance de la créatinine devrait être évaluée à partir du recueil sur 24 heures des urines. Or, cette méthode n'est pas appropriée ni fiable chez le sujet âgé (en regard notamment de la diminution de la masse musculaire).

Dans la pratique quotidienne, une estimation précise et fiable de la fonction rénale est indispensable pour adapter les posologies des médicaments par voie rénale afin de limiter la survenue d'accident iatrogène. Les méthodes isotopiques n'étant pas utilisables en pratique clinique courante car trop complexes, il convient de privilégier l'utilisation de deux formules estimant la fonction rénale à partir de la créatinine sérique:

La formule de « Cockcroft et Gault »:

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$$

Facteur de correction si femme : x 0,85

Âge (en années), poids (en kg), créatininémie (en micromole/L)

La formule « MDRD »:

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = 186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0,742 \text{ si sexe féminin, } \times 1,21 \text{ si peau noire}$$

Ces deux formules possèdent chacune des inconvénients puisque chez les personnes âgées, la formule « MDRD » surestime la fonction rénale et la formule de « Cockcroft et Gault » la sous-estime. La formule « MDRD », donne probablement des résultats plus proches de la réalité chez le sujet âgé. Mais étant donné qu'à l'heure actuelle toutes les recommandations d'adaptation posologique à la fonction rénale sont basées sur le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de « Cockcroft et Gault », adapter un traitement à la fonction rénale chez un sujet âgé fragile d'après la formule « MDRD » expose celui-ci à un surdosage potentiel.

A la lumière de ces modifications pharmacocinétiques, il convient d'être particulièrement vigilant au poids corporel du patient et aux taux de protéines sériques concernant la phase de distribution des médicaments. Pour le métabolisme hépatique, il faut s'intéresser au type d'isoenzyme du cytochrome P450 impliqué pour détecter d'éventuelles interactions (étant donné la grande variabilité interindividuelle et la faible incidence de l'insuffisance hépatique). Enfin la clairance de la créatinine doit être systématiquement estimée afin d'adapter les posologies des médicaments éliminés par voie rénale [19].

En définitive, en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques, il faut retenir qu'elles ne touchent pas l'ensemble des thérapeutiques, que les variations interindividuelles sont importantes, et que le retentissement clinique peut rester incertain notamment en ce qui concerne le rein.

2.2. Paramètres pharmacodynamiques

Au coté des modifications pharmacocinétiques, on observe au cours du vieillissement des modifications des réponses pharmacodynamiques des traitements médicamenteux. Ces dernières sont moins bien connues et elles semblent jouer un rôle moins important.

Les personnes âgées se montrent plus sensibles à l'action des traitements médicamenteux indépendamment des posologies administrées ou des concentrations sériques obtenues. Cette sensibilité accrue prédispose les sujets âgés aux effets indésirables médicamenteux [19].

Ces modifications pharmacodynamiques sont particulièrement marquées au niveau du système nerveux central. On observe des changements pour les récepteurs neuronaux de nombreux transmetteurs cérébraux tels que la dopamine ou l'acétylcholine. Mais aussi une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ou encore une baisse de

l'expression de la p-glycoprotéine au niveau cérébral (protéine d'efflux expulsant de nombreuses substances étrangères).

Ainsi, les personnes âgées se révèlent plus sensibles aux effets neurologiques centraux des médicaments tels que les:

- Psychotropes : les opiacés, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les antidépresseurs et les antiépileptiques. Les sujets âgés sont plus à risque de trouble de la vigilance, de confusion ou de chute. De ces observations découlent les recommandations d'administration des psychotropes chez les sujets âgés, à savoir : s'assurer de l'indication, débiter le traitement à faible dose et privilégier les molécules à demi-vie courte.
- Antibiotiques: les fluoroquinolones (risque majoré de confusion et diminution du seuil épileptogène).
- Médicaments ayant des effets anticholinergiques: antidépresseurs tricycliques, les médicaments antiparkinsoniens (autres que la L-dopa), la scopolamine et les antispasmodiques ... (sédation, confusion, hallucinations).
- Médicaments ayant une activité anti-dopaminergique: antiémétiques et les anti-vertigineux (syndrome extrapyramidal, dystonie).
- Antihistaminiques H1 de première génération (sédation prolongée, confusion, chute).

Au cours du vieillissement, on observe également, une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs bêta-adrénergiques notamment au niveau des lymphocytes. Ce qui est à l'origine d'une baisse de la réponse aux catécholamines (altération de l'activation de l'adénylate cyclase chez le sujet âgé) ou aux bêtabloquants. Cette altération engendre des modifications de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde.

A noter, également des risques accrus de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire avec les médicaments ayant un effet chronotrope négatif: bêtabloquants, diltiazem, vérapamil, digoxine, amiodarone, antiarythmiques.

L'administration de médicaments β -adrénergiques induit un effet chronotrope et inotrope plus faible chez le sujet âgé par rapport à un sujet jeune.

Finalement, le contrôle postural de la tension artérielle est moins performant (diminution de la sensibilité des barorécepteurs), ce qui augmente le risque d'hypotension orthostatique notamment avec les médicaments vasodilatateurs, comme les antihypertenseurs alpha-2-adrénergiques d'action centrale (clonidine, méthyldopa), qu'on doit éviter chez le patient âgé.

Cette baisse de l'adaptation circulatoire à l'orthostatisme se manifeste également avec les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques, les antihypertenseurs, les anti-angineux, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les benzodiazépines, la L-dopa, la bromocriptine, ou encore la morphine.

Les sujets âgés ont une sensibilité accrue à l'action anticoagulante des AVK du fait notamment d'une clairance rénale qui diminue avec l'âge, mais aussi à cause de l'existence plus fréquente d'une pathologie associée ou d'un traitement concomitant susceptible d'interférer avec l'INR ou d'accroître le risque hémorragique. Sur ce terrain il est souhaitable d'introduire les AVK à plus faible dose (2 à 4 mg/jour de warfarine) [20].

Au cours du vieillissement, on observe une diminution du taux de rénine-angiotensine, ce qui accroît la sensibilité de certaines thérapeutiques (risque plus élevé de déshydratation ou de trouble ionique) telles que les diurétiques ou les médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (ADH) (amitriptylline, aspirine, barbiturique, carbamazépine, clofibrate, cyclophosphamide, halopéridol...) [21].

En définitive, pour les médicaments agissant au niveau du système nerveux central, la posologie maximale administrée ne doit être que la moitié de celle recommandée chez l'adulte jeune.

Pour les médicaments à visée cardio-vasculaire, il faut être vigilant quant à la dose initiale et veiller à augmenter la posologie progressivement en raison du risque accru d'hypotension orthostatique. Quant aux doses de warfarine ou de digoxine, elles sont plus faibles que chez l'adulte jeune pour un même effet thérapeutique [19].

3. La iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

3.1. Généralité

3.1.1. Définition

La iatrogénie désigne (OMS, 1969) : « Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement »

La iatrogénie est deux fois plus fréquente après 65 ans qu'avant 45 ans [18].

Chez les sujets âgés la iatrogénie est plus grave que chez le sujet jeune, ainsi le taux d'hospitalisation suite à un effet indésirable est quatre fois plus élevé dans cette population [22].

L'évitabilité d'un événement indésirable est définie comme un événement de nature négative pour le patient qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue.

D'après une étude de 2007 recensant les admissions aux urgences pour effets indésirables médicamenteux, l'incidence de ces derniers atteignait 17,1% chez les plus de 70 ans contre 13,2 % chez les sujets de moins de 70 ans. Les effets indésirables médicamenteux sont plus fréquents et plus graves chez les patients de plus de 70 ans, mais ils semblent évitables dans près de 50 % des cas [23].

Une autre étude réalisée au sein de nombreux centres hospitaliers du Royaume-Uni faisant le point sur l'évitabilité de l'iatrogénie grave, conclut à une inévitabilité dans 28 % des cas et à un évitement possible dans 72 % des cas. Cette iatrogénie grave a abouti au décès du patient dans 2,3% des cas. Et 15,6 % de ces accidents iatrogéniques sont imputable à des interactions médicamenteuses [24].

3.1.2. Facteur de risque

Les principaux facteurs incriminés dans cette iatrogénie sont :

- La consommation médicamenteuse

Le risque d'effets indésirables s'accroît avec le nombre de médicaments prescrits. Ce risque est de l'ordre de 5 % pour un patient prenant six médicaments par jour ; il est de 40 % environ pour un patient prenant au moins quinze médicaments [25].

90 % des sujets âgés prennent au moins un médicament par jour et les prescriptions médicamenteuses des sujets de plus de 65 ans (15 % de la population générale) représentent un tiers de toutes les prescriptions. [26].

Cette poly-pharmacie, accroît le risque d'interaction médicamenteuse, le risque de prescription inappropriée et elle peut entraîner des prescriptions en cascade. Ces dernières sont caractérisées par la mauvaise interprétation de l'effet indésirable d'un traitement qui est perçu comme un nouveau symptôme et qui fait l'objet de la mise en place d'un nouveau traitement médicamenteux [27-28].

- Les modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques qui interviennent au cours du vieillissement. Le risque lié à ces modifications métaboliques s'accroît avec le nombre de médicaments utilisés.
- Autres facteurs:
 - Sujet âgé

Sur ce terrain, il est fréquent de trouver des problèmes en terme d'observance du traitement ou encore des difficultés d'utilisation à cause d'éventuelle incapacité physique (notamment difficulté à avaler, galénique modifiée si écrasement). À noter également le recours à l'automédication.

- Prescripteur

Il s'agit de problème lié à une méconnaissance des modifications physiologiques liées au vieillissement et à la recherche d'une solution médicamenteuse pour les différentes plaintes des personnes âgées.

- Industrie pharmaceutique

Bien que les patients de 65 ans et plus soient les principaux consommateurs de drogues, ils sont sous-représentés dans toutes les phases des essais cliniques.

- En ce qui concerne les thérapeutiques anti-tumorales : 60 % des nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chez les sujets âgés, mais ces sujets représentent seulement 36 % des patients inclus dans les essais cliniques.
- Pour l'insuffisance cardiaque sur les 59 essais cliniques réalisés entre 1985 et 1999 seulement deux ont été conduits sur des sujets âgés.
- De même pour les traitements antidépresseurs où les sujets âgés ne représentent que 9 à 11 % des sujets inclus au sein des essais cliniques bien que la prévalence de la dépression soit plus élevée sur ce terrain [29].

Dans une revue de la littérature de quatre grands journaux médicaux (BMJ, GUT, Lancet, Thorax) entre le 1er juin 1996 et le 1er juin 1997, seulement 4 % des articles de recherche concernent les sujets âgés et 35 % les excluent de façon non justifiée. De même quand les sujets âgés sont inclus dans les essais cliniques, ils ont le plus souvent autour de 60 ans et ils ne souffrent d'aucune pathologie. Ce qui sous entend que les résultats des essais dans la majorité des cas ne correspondent pas aux sujets âgés poly-pathologiques et poly-médicamentés fréquemment rencontrés en pratique clinique courante [30].

Ainsi, il serait souhaitable que l'âge des sujets inclus dans les essais cliniques reflète celui de la population thérapeutique cible. Ce qui suggère que la représentation des plus de 65 ans dans les essais devrait être significative [29].

3.1.3. Classes thérapeutiques incriminées

Les principales classes thérapeutiques incriminées dans la survenue d'accident iatrogénique sont les psychotropes (20 %), suivi des médicaments cardio-vasculaires puis des analgésiques et des AINS (Cf. Figure 5).

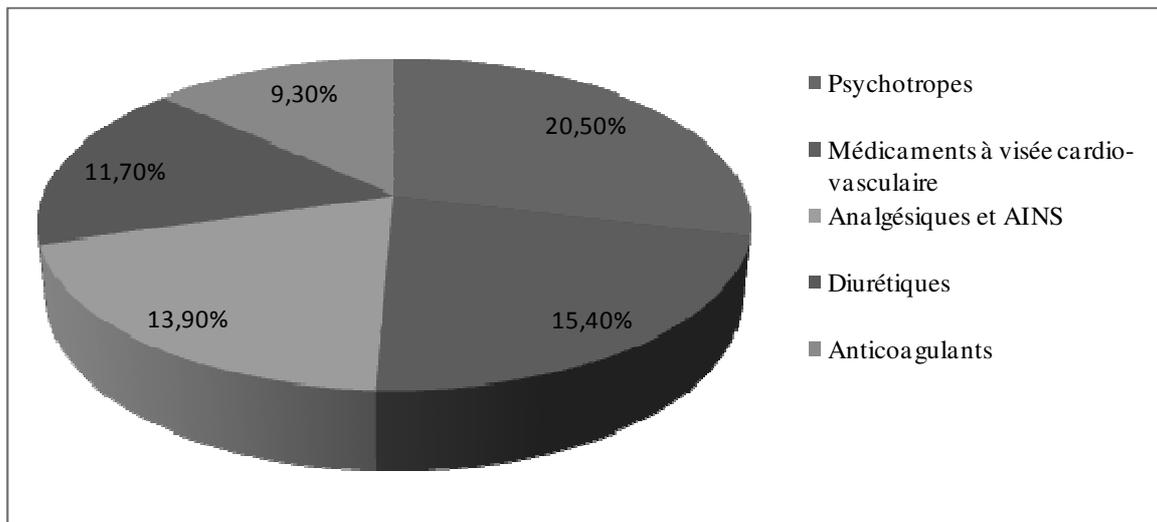


Figure 5 : Classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses d'événements indésirables [31].

Les effets indésirables graves sont définis comme tout effet indésirable entraînant la mort, ou susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du sujet, nécessitant une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoquant une incapacité ou handicap. La fréquence des effets indésirables graves est accrue chez le sujet âgé. Ainsi 71% des effets indésirables médicamenteux graves surviennent chez des sujets de plus de 65 ans. Cet accroissement de la proportion d'événements indésirables graves selon l'âge est notable principalement pour les diurétiques, les psychotropes et les anticoagulants (Cf. Figure 6) [31].

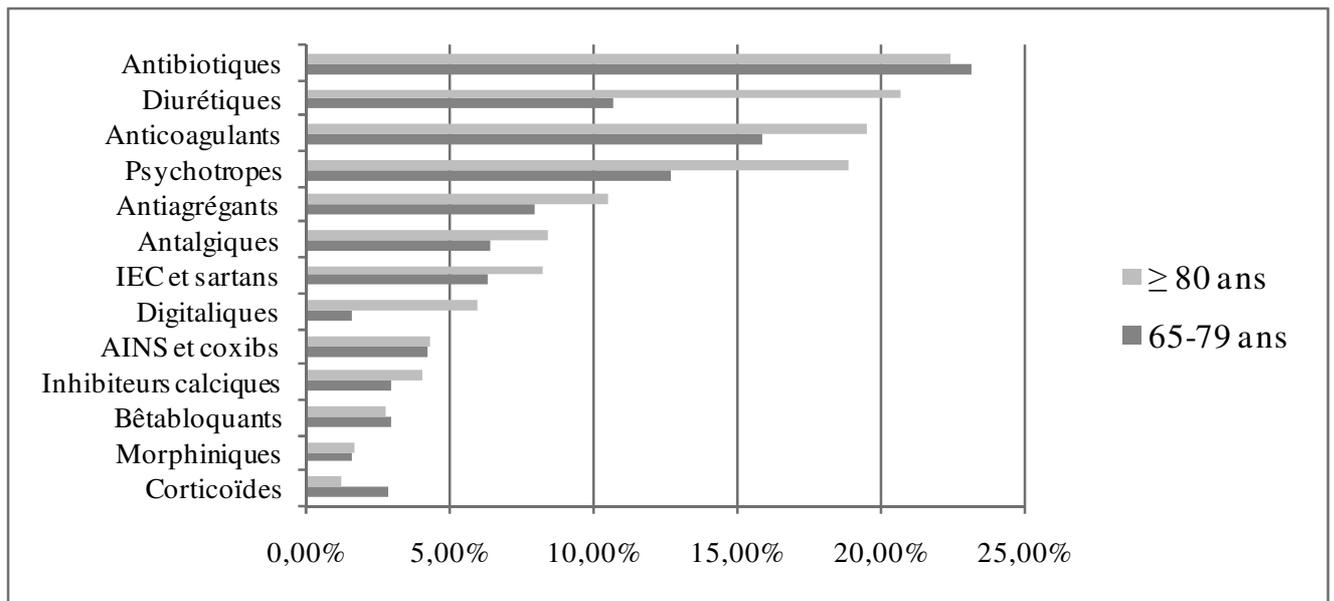


Figure 6 : Événements indésirables graves hiérarchisés selon leur fréquence et la classe thérapeutique : données de la pharmacovigilance française [31]

Il est difficile de déterminer précisément les classes médicamenteuses les plus dangereuses pour les personnes âgées. Par d'exemple pour les antihypertenseurs, responsables d'environ un quart des effets indésirables enregistrés selon certains travaux, il est souhaitable de rapporter cette donnée à la fréquence de prescription de ces médicaments (approximativement 75% des sujets sont hypertendus entre 65 et 74 ans (source : MONA LISA. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 483).

En définitive, les classes médicamenteuses les plus fréquemment responsables d'effets indésirables sont également celles qui sont les plus prescrites [33].

3.2. Prescription médicamenteuse inappropriée chez le sujet âgé

Avec l'âge les objectifs et les modalités du traitement médicamenteux évoluent : les objectifs thérapeutiques doivent être déterminés à court et à moyen terme en tenant compte des risques pour le patient et de ses attentes. En définitive ces objectifs sont définis selon l'espérance de vie, les comorbidités, la qualité de vie, l'autonomie, et le mode de vie (isolement).

La présence d'une comorbidité modifie le rapport bénéfice/risque d'un médicament. L'évaluation du rapport bénéfice/risque bien que cela soit crucial n'est pas une chose aisée pour le clinicien, car les études effectuées sur des sujets âgés sont rares.

On distingue trois modalités de prescription sous-optimale chez le sujet âgé : l'insuffisance de traitement (underuse), la prescription inappropriée (misuse) et l'excès de traitement (overuse).

- L'underuse, est défini par l'absence d'instauration d'un traitement efficace, chez les sujets ayant une pathologie, pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. En définitive, il s'agit d'un terme introduit en 2005 en France, qui comprend non seulement la sous-utilisation de certaines thérapeutiques, mais aussi le sous-dosage ou encore le sous-diagnostic [16].

- L'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus correspond au misuse. Il s'agit d'un concept proche de celui des prescriptions potentiellement inappropriées édifié en 1991 par BEERS. Il s'agit d'une notion basée sur des critères explicites, puisque les médicaments ont une réelle indication mais, la balance bénéfice/risque est en défaveur du patient. Un arrêt ou un switch de ces traitements par une autre classe thérapeutique ou une autre molécule de cette classe pharmacologique serait éventuellement souhaitable [32].

D'après l'étude des trois Cités (3C), dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact des facteurs de risque vasculaire sur le déclin cognitif, le taux des sujets âgés recevant un médicament inapproprié est de 21,7 %. Ce chiffre est proche de celui obtenu par une étude américaine. En revanche, ce chiffre est largement supérieur à celui retrouvé au sein de huit pays européens (chiffre compris entre 9.8% et 10.9%) [34].

- Quant à l'overuse, il s'agit de l'utilisation de médicaments en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée.

À ne pas confondre avec la notion de poly-médication qui sous-entend la prise de plus de quatre ou cinq substances actives par jour [35].

Cette sur-utilisation concerne par exemple:

- Les benzodiazépines fréquemment prescrites chez les sujets âgés, au long cours, pour une insomnie et/ou une dépression.
- Mais aussi bien d'autres médications comme les médicaments pourvus d'un service médical rendu (SMR) insuffisant ...

La sous-représentation des sujets âgés au sein des essais cliniques, amplifie ce phénomène de prescription non optimale en effet en l'absence d'étude clinique chez les sujets âgés, les cliniciens sont contraints de prendre les décisions médicales pour ces sujets en se basant sur des données issues d'études menées chez le sujet jeune. Ce qui conduit à l'initiation de traitement sans connaître leur profil d'effets secondaires, leurs réponses cliniques, les plages de dosage, leur potentiel d'accumulation dans le corps, ou encore les interactions médicamenteuses.

Ces difficultés ont été explicitées par une enquête menée par le groupe PREDICT3 auprès des professionnels de la santé dans neuf pays de l'UE qui a conclu que pour plus de 70 % de ces professionnels, la sous-représentation des sujets âgés au sein des essais cliniques est associée à des difficultés pour les patients plus âgés et que pour 87% d'entre eux la seule exclusion des personnes selon leur âge est injustifiée [29].

En raison d'un rapport bénéfice risque défavorable ou d'une efficacité discutable ou d'une absence d'évaluation chez les personnes âgées de nombreux médicaments peuvent être jugés comme potentiellement inappropriés sur ce terrain.

Il existe deux types d'indicateurs pour les prescriptions de médicaments potentiellement inappropriés :

- Les critères explicites, les plus courants. Ils sont basés sur des revues de la littérature, des opinions d'expert ou issus de consensus. Ils réfèrent le plus souvent à des médicaments (posologie, association thérapeutique...) ou des situations cliniques. Ces derniers sont fiables, reproductibles et ils peuvent être appliqués à de grands échantillons. Toutefois, ils doivent faire l'objet de mise à jour régulière et leur application en dehors de leur pays d'origine est délicate en raison d'un arsenal thérapeutique différent selon les pays.
- Les critères implicites, basés sur un jugement clinique. Par conséquent, ils dépendent des connaissances des praticiens et sont donc peu reproductibles. Leur utilisation nécessite plus de temps. Mais leur utilisation dans d'autres pays est plus aisée et ils ne nécessitent pas de mise à jour [36].

Cette notion de médicament potentiellement inapproprié en gériatrie n'est pas nouvelle, elle a été décrite dans les années 90 au États-Unis par BEERS. Depuis cette liste explicite de médicaments potentiellement inappropriés a été régulièrement mise à jour et adaptée aux pratiques médicales des différents pays (Canada, Australie, Irlande, Norvège, France) [37].

La première liste de médicaments inappropriés éditée en 1991 par BEERS était à destination des sujets de plus de 65 ans résidant en maison de retraite. Cette dernière est constituée de 30 critères dont 19 renvoient à des médicaments ou des classes thérapeutiques et 11 font référence à des posologies ou des durées de traitement à ne pas excéder.

Une première actualisation de cette liste a été effectuée en 1997, ce qui a permis d'étendre le champ d'application de cette liste à l'ensemble des sujets de plus de 65 ans. Cette mise à jour, a également permis une extension des critères notamment en prenant en compte les interactions entre un médicament et une pathologie. La liste de BEERS réactualisée comprend désormais 43 critères dont 28 renvoient aux médicaments en dehors de tout diagnostic et 15 renvoient aux interactions médicaments-pathologies [38].

Une seconde actualisation a eu lieu en 2003, ce qui a conduit à l'édification d'une liste de 68 critères dont 48 concernent les médicaments ou classe thérapeutique en dehors de tout diagnostic et 20 concernent des médicaments à éviter en présence de certaines situations cliniques [39].

Enfin une dernière actualisation a été faite en 2012 : Elle est constituée de 53 médicaments ou classes thérapeutiques répartis en trois groupes : les médicaments à éviter chez le sujet âgé, les médicaments considérés comme inappropriés en présence de certaines pathologies et les médicaments qui doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé [40].

D'autres pays, ont par la suite élaborés leurs listes de médicaments inappropriés tels que Mac LEOD au Canada en 1997. Cette liste est constituée de 38 critères répartis en quatre catégories (les médicaments à visée cardio-vasculaire, les psychotropes, les antalgiques et les traitements divers) [41].

En France, une liste de médicament potentiellement inapproprié chez les sujets âgés, adaptée à la pratique française a été élaborée en 2007 par LAROCHE, notamment dans le but de remplir l'objectif défini par la loi du neuf août 2004. Cette dernière est destinée au patient de plus de 75 ans, elle est constituée de 34 critères dont 29 se réfèrent à des médicaments ou à des classes thérapeutiques et cinq se réfèrent à des situations cliniques particulières. Ces critères sont ensuite divisés en trois groupes :

- Bénéfice/risque défavorable (25 items)
- Efficacité discutable (1 item)
- Cumul des deux catégories précédentes (8 items)

Cette liste se différencie des autres puisqu'elle propose des alternatives thérapeutiques [42-43].

Attention, le caractère inapproprié d'un médicament, ne veut pas dire que ce dernier est contre-indiqué. Ainsi on peut être amené à prescrire ces produits dans certaines situations cliniques particulières (antidépresseur tricyclique en cas de dépression sévère...).

On estime qu'un tiers des personnes de plus de 65 ans consultant aux urgences, ont au moins un traitement inapproprié [22].

Puis devant les problématiques relatives aux prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé, les OMEDIT ont décidé d'élaborer des outils afin d'aider les médecins dans l'élaboration des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés. C'est ainsi que l'OMEDIT Centre a élaboré une liste positive regroupant les molécules pouvant être prescrites chez la personne âgée de 75 ans ou plus, remise à jour en juin 2014. De même l'OMEDIT Basse-Normandie a élaboré une liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD qui a été remise à jour en juin 2014 [44-45].

Le détail des médicaments potentiellement inappropriés cités dans les outils précédemment évoqués et la justification clinique de leur caractère inappropriée est disponible ci-dessous (Cf. Tableau 1-2-3).

Tableau 1 : Principaux médicaments inappropriés chez le sujet âgé

Médicaments inappropriés en dehors de toute pathologie :	Laroche	BEERS	Mac Leod	OMEDIT Centre	OMEDIT Basse-Normandie
2 AINS associés	✓				
AINS ou aspirine sans IPP ou antiH2		✓			✓
Aspirine dose >150mg		✓			
Antidépresseurs imipraminiques anticholinergiques (Anafranil®, Tofranil®, Laroxyl®, Ludiomil®, Surmontil®, Prothadien®, Quitaxon®)	✓	✓	✓	✓	✓
Neuroleptiques phénothiazine anticholinergiques : Largactil®, Neuleptil®, Nozinan®, Tercian®)	✓	✓		✓	✓
Hypnotiques anticholinergiques : Noctran®, Théralène®, Donormyl®	✓	✓		✓	
Antiparkinsoniens anticholinergiques : Artane, Lepticur, Akineton	✓	✓			✓
AntiH1 anticholinergiques : Phénergan®, Théralène®, Atarax®, Polaramine®	✓	✓			✓
Antispasmodiques anticholinergiques : Driptan®/driptane®, Vesicare®, Scoburen® Tiémonium®, Scopoderm®	✓	✓		✓	✓
Autres médicament à effets anticholinergiques : Ipratropium, Néfopam					
Association anticholinestérasique (Reminyl, Aricept, Exelon), avec un médicament anticholinergique	✓				
Benzodiazépine à ½ longue: Valium®, Victan®, Nordaz®, Lysanxia®, Urbanyl®, Mogadon®, Tranxène , Lexomil®	✓	✓	✓	✓	✓
Benzodiazépine à posologie élevée : Temesta®>3mg/j ; Seresta® >60mg/j ; Xanax®>2 mg/j ; Stilnox ®>5 mg/j ; Imovane®>3.75 mg/j ; Havlane®>0.5mg/j ; Noctamide®>0.5mg/j	✓	✓	✓		
Anti-hypertenseur à action centrale : Aldomet®, Catapressan®, Physiotens®, Hyperium®	✓	✓			✓
Inhibiteur calcique : Adalate®, Loxen® 20 mg	✓	✓		✓	✓
Cardiotonique : Digoxine >0.125mg ou conc >1.2ng/ml	✓	✓		✓	✓
Antiarythmiques : Rythmodan®, Isorythm®	✓	✓		✓	
Antiagrégant plaquettaire : Ticlid®, Persantine®, Cleridium®, Asasantine®	✓	✓		✓	✓
Anti histaminique H2 : Tagamet®	✓			✓	✓
Anti infectieux : Furadantine®	✓	✓		✓	✓
Sulfamides hypoglycémiant à ½ vie longue : Ozidia®	✓	✓		✓	✓
Relaxant musculaire : Baclofène®, Lumirelax®	✓				

Médicaments inappropriés en cas de pathologie associée :	Laroche	BEERS	MacLeod	OMEDIT Centre	OMEDIT Basse-Normandie
Hypertrophie prostate et médicaments anticholinergiques	✓				
Glaucome par fermeture d'angle et médicaments anticholinergiques	✓				
Incontinence urinaire : Eupressyl®, Alpress®/Minipress®		✓			
Rétention urinaire et médicaments anticholinergiques	✓	✓			
Démence : médicaments anticholinergiques, neuroleptiques (sauf Zyprexa® et Risperdal®), BZD et apparentés	✓				
Insuffisance respiratoire (Asthme, BPCO) : B bloquant non cardiosélectif (Avlocardyl®, Corgard®, Visken®, Kredex, Trandate®, Sotalex®)					
Constipation chronique : antihypertenseur à action centrale	✓	✓			
Hyponatrémie (en dehors de tout traitement de correction) et : Lasilix, Burinex, Aldactone, Esidrex, IRSS (Prozac®, Floxyfral®, Seropram®, Seroplex®, Deroxat®, Zoloft®) IRSNA (Effexor®, Cymbalta®, Ixel®) Carbamazépine, acide valproïque, Lamictal®, Trileptal®, Abilify®, IEC, Sartans, IPP, Bactrim®, préparation colique					✓
Hypokaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Lasilix®, Burinex®, Esidrex®, Diamox®, Corticoïde, insulines, β2 stimulants, laxatifs stimulants, Fungizone®, Carbamazépine, Penicilline G					
Hyperkaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Aldactone, Soludactone, Inspra®, IEC, Sartans, Rasilez®, Digoxine, β bloquants, héparine, EPO, AINS à dose anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique, Bactrim®					

[40-41-42-43-44-45]

Tableau 2 : Justification de la grille des médicaments inappropriés en dehors de toute pathologie.

Médicaments ou classes thérapeutiques	Justification de leur caractère inapproprié
2 AINS associés	Aucune augmentation de l'efficacité et risque majoré d'effet indésirable tel que l'insuffisance rénale aiguë ou les troubles digestifs ...
AINS ou aspirine sans IPP ou sans antiH2	Les sujets âgés sont très à risque d'hémorragies gastro-intestinales et d'ulcères.
Aspirine à une dose > 150 mg/jour	Augmentation du risque de saignement sans augmentation démontrée de l'efficacité.
Antidépresseurs imipraminiques anticholinergiques	Propriétés anticholinergiques fortes, risque élevé de dysfonction cognitive et de rétention urinaire
Neuroleptiques phénothiazine anticholinergiques	Propriétés anticholinergiques fortes, risque élevé de dysfonction cognitive et de rétention urinaire
Hypnotiques anticholinergiques	Effets anticholinergiques exposant à un risque de somnolence, de vertige ou encore de chute.
Antiparkinsoniens anticholinergiques	A utiliser avec une prudence chez le sujet âgé en raison des effets anticholinergiques
AntiH1 anticholinergiques	Propriétés anticholinergiques fortes, somnolence, réduction des perceptions sensorielles et risque de rétention urinaire
Antispasmodiques anticholinergiques	Pas d'efficacité clairement démontrée, mais risque d'effets anticholinergiques
Autres médicament à effets anticholinergiques	A utiliser avec précaution en raison des effets anticholinergiques
Association anticholinestérasique avec un médicament anticholinergique	Antagonisme pharmacologique
Benzodiazépine à ½ longue	Effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et majoration des troubles de l'équilibre
Benzodiazépine à posologie élevée	Effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et majoration des troubles de l'équilibre
Anti-hypertenseur à action centrale	Hypotension orthostatique, risque de chute... Avec la clonidine, effet rebond de l'activité sympathique lors d'un arrêt brutal.

Médicaments ou classes thérapeutiques	Justification de leur caractère inapproprié
Inhibiteur calcique : Adalate, Loxen	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral
Cardiotonique : Digoxine >0.125mg ou conc >1.2ng/ml	Les sujets âgés ont une sensibilité accrue à l'action de la digoxine. Ainsi il est préférable d'avoir recours à des posologies conduisant à une concentration plasmatique < 1,2 ng/ml ou à une posologie < 0,125 mg/j car au delà de ces posologies pas de bénéfice démontré. Détérioration cognitive, arrêt cardiaque...
Antiarythmiques : Ryhtmodan, Isorythm	Insuffisance cardiaque, hypoglycémie et effet anticholinergique observé à dose élevé (niveau 2 : échelle ADS).
Antiagrégant plaquettaire : Ticlid, Persantine, Cleridium, Asasantine	Effets indésirables hématologiques et hépatiques
Anti H2 : Tagamet	Confusion, et risque d'interactions médicamenteuses
Anti infectieux : Furadantine	Rapport bénéfice/risque défavorable, risque majoré chez le sujet âgé de développer une pneumopathie, une hépatotoxicité, des neuropathies périphériques ou des réactions allergiques.
Sulfamides hypoglycémiant à ½ vie longue : Ozidia	Risque majoré d'hypoglycémie
Relaxant musculaire : Baclofène, Lumirelax	Somnolence, étourdissement

Tableau 3 : Justification de la grille des médicaments inappropriés en cas d'une pathologie associée

Situations Cliniques	Médicaments ou classes thérapeutiques	Motif
Hypertrophie de la prostate	Médicaments avec des propriétés anticholinergiques	Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë
Glaucome par fermeture de l'angle	Médicaments avec des propriétés anticholinergiques	Augmentation du risque de glaucome aigu
Incontinence urinaire	Bêtabloquants à visée cardiologique : Eupressyl®, Minipress®, Alpress®	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique
Rétention urinaire	Médicaments avec des propriétés anticholinergiques	Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë
Démence	Médicaments avec des propriétés anticholinergiques, neuroleptiques sauf Risperdal® et Zyprexa®, benzodiazépines et apparentés	Aggravation de l'état cognitif du malade
Constipation chronique	Médicaments anticholinergiques et/ ou antihypertenseurs centraux (Aldomet®, Catapressan®, Hyperium (Rilménidine®))	Risque d'occlusion intestinale
Insuffisance respiratoire	Bêtabloquants non cardiosélectifs (Carvédilol (Kredex®), Labétalol (Trandate®), Pindolol (Visken®), nadolol (Corgard®), sotalol (Sotalex®), propranolol (Avlocardyl®))	Contre-indication (risque bronchospasme)

3.3. Cas particulier des patients institutionnalisés

Le profil des résidents des EHPAD diffère de celui des sujets vivants à domicile. En effet les résidents des EHPAD sont plus dépendants, plus fragiles et plus souvent hospitalisés que les sujets vivants à domicile. Leur consommation médicamenteuse est également plus élevée que celle des sujets vivants à domicile [14].

Ils sont donc exposés à la survenue d'effets indésirables médicamenteux. De ce fait, il convient de se montrer particulièrement vigilant quant à la prescription médicamenteuse dans cette population.

3.4. Coût de la iatrogénie médicamenteuse

La consommation de médicament inapproprié est à l'origine d'une augmentation des dépenses de santé. En effet la prescription de ces thérapeutiques génère des dépenses pharmaceutiques supplémentaires, liées tout d'abord à la surconsommation médicamenteuse, mais aussi liées aux accidents iatrogéniques secondaires. Ces accidents iatrogéniques génèrent des consultations voire des hospitalisations ou des ré-hospitalisations en plus d'accroître la morbidité [8]. La iatrogénie est en effet à l'origine de plus de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés et de 20% chez les sujets de 80 ans ou plus [46].

Toutefois, l'impact d'une réduction des prescriptions inappropriées sur la fréquence des hospitalisations, le nombre de décès ou encore les coûts n'est pas prouvé. Mais la réduction du taux de prescription inappropriée est souhaitable aussi bien pour le sujet âgé que pour la société [47].

4. Grands syndromes gériatriques et médicaments particulièrement à risque chez le sujet âgé

4.1. Syndromes gériatriques

4.1.1. Démence

La démence, est un problème courant en gériatrie. Elle constitue un problème majeur de santé publique au sein des pays développés du fait de sa fréquence, mais aussi du coût important en termes de santé publique (approximativement 10 milliards d'euros par an en France) [48].

Elle conduit à une perte d'autonomie nécessitant le plus souvent, en plus d'une mobilisation accrue de l'entourage, la mise en place d'un soutien et d'un accompagnement à domicile voire nécessitant une institutionnalisation (en 1999, 72 % des sujets institutionnalisés souffraient d'une pathologie démentielle) [49]. La démence accroît la fréquence des hospitalisations et elle est responsable d'un allongement de la durée de séjour [50].

Les antipsychotiques sont fréquemment prescrits sur ce terrain. Ainsi les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer prennent en moyenne six fois plus de neuroleptiques que les sujets de même âge indemnes de toute pathologie démentielle.

En dépit d'une efficacité faible sur les troubles du comportement et non établie sur les troubles comportementaux tels que l'agitation, 18% des sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer sont traités de façon chronique par un neuroleptique. Or, ces molécules sont responsables de nombreux effets indésirables graves chez le sujet âgé, particulièrement chez les sujets déments : Risque de chute, de pneumopathie d'inhalation, de rétention aiguë d'urine, de perte d'autonomie, de majoration des troubles cognitifs, d'AVC et de décès ... (Cf. Tableau 4) [51]

Tableau 4 : Propriétés des neuroleptiques en défaveur de leur utilisation en cas de démence

1	Effet anticholinergique, aggravant les pathologies démentielles où le déficit cholinergique explique une partie des troubles mnésiques.
2	L'association potentielle de NLP (propriété anticholinergique) avec des molécules anticholinestérasiques (traitement symptomatique des troubles cognitifs de la maladie d'alzheimer).
3	La présence de Corps de Lewy, souvent associée à certaines lésions Alzheimer, contre-indique l'utilisation des neuroleptiques.
4	Les neuroleptiques accélèrent le déclin cognitif lors de la maladie d'Alzheimer
5	Les neuroleptiques sont confusiogènes
6	Effets extrapyramidaux des neuroleptiques marqués en cas de démence
7	Les neuroleptiques peuvent être à l'origine de convulsion.
8	Ils aggravent le risque de chute
9	Constipation
10	Comorbidité

[52]

En définitive, seules les psychoses et les syndromes délirants avérés nécessitent la mise en place d'un traitement neuroleptique. Les neuroleptiques de première génération ne doivent pas être utilisés chez les sujets âgés à cause de leurs effets anticholinergiques centraux. En cas de nécessité les molécules à privilégier chez les patients déments sont les neuroleptiques atypiques à demi-vie courte (la risperidone et l'olanzapine) en raison d'une « meilleure » tolérance.

Quant au tiapride, il dispose d'une indication dans le traitement de l'agitation et de l'agressivité chez le sujet âgé mais il n'a pas d'indication dans la démence.

La dépression est relativement fréquente chez les sujets déments, elle concerne 20 à 50 % des sujets déments. Selon sa gravité, elle peut nécessiter la mise en place d'un traitement médicamenteux. Le sujet âgé étant particulièrement exposé aux effets indésirables de ces molécules, il convient de se montrer prudent quant au choix de celle-ci. Parmi ces molécules les antidépresseurs tricycliques ont un effet anticholinergique élevé. Les IRSS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine : sertraline, citalopram, escitalopram) ont une moindre activité à ce niveau, ils sont préconisés dans le traitement de la dépression notamment compte tenu de leur tolérance (pas ou peu d'hypotension orthostatique et d'effet anticholinergique) mais ils ont de nombreux effets indésirables digestifs (se montrer prudent chez les sujets à risques de dénutrition). Quant aux antidépresseurs tricycliques, il convient de réserver leur utilisation à des spécialistes en cas de dépression sévère [53].

Pour les benzodiazépines, les données sont insuffisantes, pour recommander leur utilisation dans la prise en charge des troubles comportementaux en cas de démence. Toutefois, en raison de preuves récentes relatives aux effets indésirables des antipsychotiques chez les personnes âgées démentes, on recherche de plus en plus des alternatives à ces molécules et les benzodiazépines à courte demi-vie et à faible posologie semblent être une option plébiscitée.

En définitive, l'usage des benzodiazépines doit se limiter au traitement de symptômes précis tel que les troubles anxieux aigus, les troubles du sommeil avérés en cas d'inefficacité des approches non médicamenteuses... Quant à leur usage en cas de troubles comportementaux chez les sujets déments, il n'est pas recommandé en raison d'un manque de preuve.

Dans les années 70, l'implication du système anticholinergique dans la genèse des troubles de la mémoire au cours du vieillissement a été décrite. Par la suite, la notion de « charge anticholinergique » a été introduite, cette dernière se réfère aux déficits de la mémoire engendrés par les médicaments anticholinergiques. Les sujets âgés sont plus sensibles à ces thérapeutiques, ils développent de façon plus fréquente et plus rapide des troubles cognitifs suite à l'administration de ces substances [54]. Chez les sujets souffrant déjà de démence, la prise d'un médicament anticholinergique aggrave l'état du patient (confusion, hallucination). D'autre part, les médicaments anticholinergiques interfèrent avec les anticholinestérasiques en raison de leur mécanisme d'action opposée.

4.1.2. Chute

Les sujets âgés sont particulièrement exposés aux chutes, on estime qu'un tiers des sujets de plus de 65 ans et la moitié de ceux de plus de 85 ans font une ou plusieurs chutes chaque année. Ces dernières sont responsables d'un accroissement de la dépendance : 40% des sujets hospitalisés suite à une chute sont institutionnalisés, en raison notamment de la perte d'autonomie induite par cette dernière (fracture du col du fémur, de la hanche, traumatisme ou en cas d'immobilisation de plus de six heures hypothermie, rhabdomyolyse et escarre ...). Les chutes seraient responsables de 12000 décès par an (plus de 25% des sujets âgés décèdent dans l'année suivant leur chute).

La démarche diagnostique après une chute est délicate, en raison de la complexité à évaluer le mécanisme, les répercussions cliniques ou encore le risque de récurrence [55].

Ainsi devant une chute, il convient de rechercher de façon systématique des facteurs prédisposants tels que :

- Âge \geq 80 ans (Vieillesse des barorécepteurs (hypotension orthostatique, faiblesse musculaire...).
- Polymédication (différentes études ont montré une relation entre la polymédication et le risque de chute qui s'accroît significativement).
- Prise de médicament favorisant
- Baisse de l'acuité visuelle, dépression ou déclin cognitif ...

[56]

Plusieurs classes thérapeutiques exposent à un risque accru de chute chez les personnes âgées :

- Les psychotropes

La majoration du risque de chute engendrée par les psychotropes serait liée aux altérations posturales (ataxie, troubles psychomoteurs, syncope) provoquées par ces derniers plutôt qu'à l'émergence d'une hypotension orthostatique.

- Les benzodiazépines

Les benzodiazépines provoquent une majoration du risque de chutes, certaines études ont démontré que le risque de chute est corrélé à la concentration sérique des benzodiazépines. Certains travaux ont également montré que le risque de chute est particulièrement accru chez les utilisateurs de benzodiazépine à demi-vie longue [58].

- Les hypnotiques

Les somnifères peuvent provoquer des chutes de la pression artérielle mais également des troubles de l'équilibre.

- Les antidépresseurs

La prise d'un antidépresseur multiplie le risque de chute par approximativement 1,7. Les mécanismes invoqués sont principalement le risque hyponatrémiant, d'hypotension orthostatique et de trouble de l'équilibre. Il convient par conséquent de rechercher des troubles de l'équilibre avant ou après tout traitement par antidépresseur.

- Les neuroleptiques

De nombreuses études, ont démontré que la prise d'antipsychotiques accroît le risque de chute. Le mécanisme invoqué est l'induction d'un syndrome extrapyramidal ou encore l'effet anticholinergique, l'effet sédatif et l'hypotension orthostatique.

- Les médicaments cardio-vasculaires

- La Digoxine

Cette dernière, en raison d'une mauvaise adaptation tensionnelle posturale (hypotension rapide non compensée via une tachycardie), est à l'origine d'un risque accru de chute. De plus étant donné sa demi-vie de 39h et sa marge thérapeutique étroite son utilisation est déconseillée chez le sujet âgé.

- Les anti-arythmiques de classe 1

Toutes les antiarythmiques de classe 1 sont susceptibles de provoquer des torsades de pointe, des troubles du rythme, et par conséquent des syncopes, ou des chutes.

- Les diurétiques

Les diurétiques accroissent le risque de chute par l'hypotension orthostatique qu'ils provoquent mais aussi pour les diurétiques hypokaliémiants par la genèse possible de trouble du rythme ou de la conduction cardiaque.

- Autres

Pour les autres classes thérapeutiques, le lien entre la consommation de certains médicaments et les chutes n'apparaît pas évident. Parmi ces thérapeutiques figurent notamment les analgésiques, les AINS, les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les inhibiteurs calciques (Cf. tableau 5)

Tableau 5 : Médicaments exposant à un risque de chute [57]

Médicaments psychotropes et analgésiques	OR	Médicaments cardiovasculaires	OR
Psychotropes	1,73 (1,52-1,97)	Diurétiques	1,07 (1,02-1,16)
Antidépresseurs tricycliques	1,51 (1,14-2,00)	Bêtabloquants	0,93 (0,77-1,11)
Tous antidépresseurs	1,66 (1,41-1,95)	Anti-HTA centraux	1,16 (0,87-1,55)
Neuroleptiques	1,50 (1,25-1,79)	IEC	1,20 (0,92-1,58)
Sédatifs ou hypnotiques	1,54 (1,40-1,70)	Inhibiteurs calciques	0,94 (0,77-1,14)
Benzodiazépines	1,48 (1,23-1,77)	Dérivés nitrés	1,13 (0,95-1,36)
Opiacés	0,97 (0,78-1,20)	Antiarythmiques type 1a	1,59 (1,02-2,48)
Analgésiques non opiacés	1,09 (0,88-1,34)	Digoxine	1,22 (1,05-1,42)
AINS	1,16 (0,97-1,38)		
Aspirine	1,12 (0,80-1,57)		

En Gras les classes thérapeutiques pour lesquelles il existe une association modeste mais constante entre leur consommation et les chutes.

4.1. 3. Dénutrition

La dénutrition est relativement fréquente en gériatrie, on estime que 4 à 10% des personnes âgées vivant à domicile, 30 à 70 % des patients âgés hospitalisés et 15 à 38% des personnes âgées vivant en institution en France sont dénutris [62].

Les causes de la dénutrition sont souvent multiples et intriquées. On distingue toutefois deux grands mécanismes:

- La carence d'apport
 - Facteurs sociaux : Isolement, baisse des revenus ...
 - Facteurs physiques : Troubles de la déglutition, dépression, confusion, trouble des fonctions locomotrices ...
 - Etat bucco-dentaire : Dentition, mycose buccale, sécheresse buccale ...
 - Régime trop sévère

- L'hypercatabolisme

Les pathologies sont à l'origine d'une altération de l'état nutritionnel, à cause de l'hypercatabolisme qu'elle provoque (augmentation de la production de cytokine, sécrétion de protéines inflammatoires, consommation des nutriments prélevés au sein des réserves de l'organisme) (Cf. figure 7). L'hypercatabolisme anodin chez le sujet jeune, est particulièrement dangereux chez le sujet âgé en raison de réserve nutritionnelle diminuée (baisse de la masse musculaire, ostéoporose) [59].

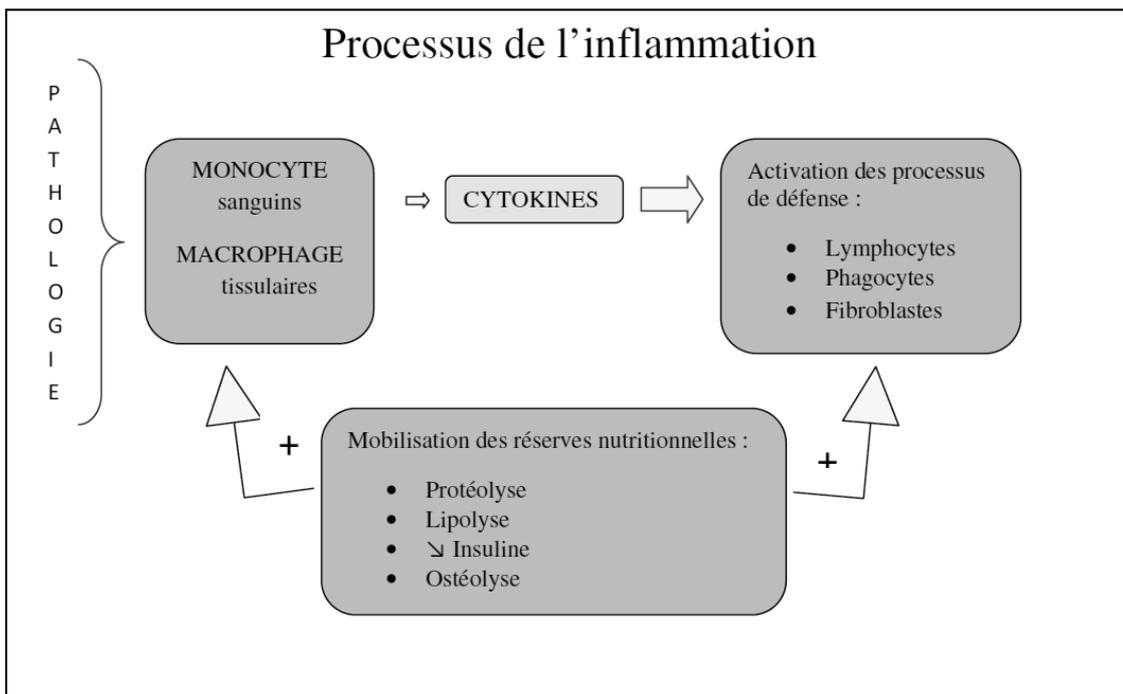


Figure 7 : Schéma récapitulatif des caractéristiques du processus de l'inflammation [59]

Chez les personnes âgées, la dénutrition a de nombreuses conséquences (Cf. Figure 8) :

- Augmentation du risque de morbidité (multiplication du risque par 2 à 6) et de mortalité (jusqu'à 4 fois).
- Augmentation du risque infectieux (risque multiplié par 5)
- Augmentation du risque de chute, d'escarre, de fracture (suite à une diminution de la masse musculaire)
- Augmentation du risque d'hospitalisation et allongement de la durée de séjour.
- Carence en vitamines et minéraux,

- Diminution du taux albumine circulante, ce qui accroît la fraction libre active et donc la toxicité au pic sérique des médicaments qui se fixent à l'albumine, entraînant un risque de surdosage. Parmi les médicaments concernés figure notamment les AINS, les anti-vitamines K ou les sulfamides hypoglycémiant, la cimétidine, le furosémide, la digoxine ou les antiépileptiques.
- Augmentation des protéines inflammatoires (α -glycoprotéine), ce qui engendre une baisse de la fraction libre active des médicaments ayant une affinité pour ces protéines (neuroleptique, antidépresseur ...).

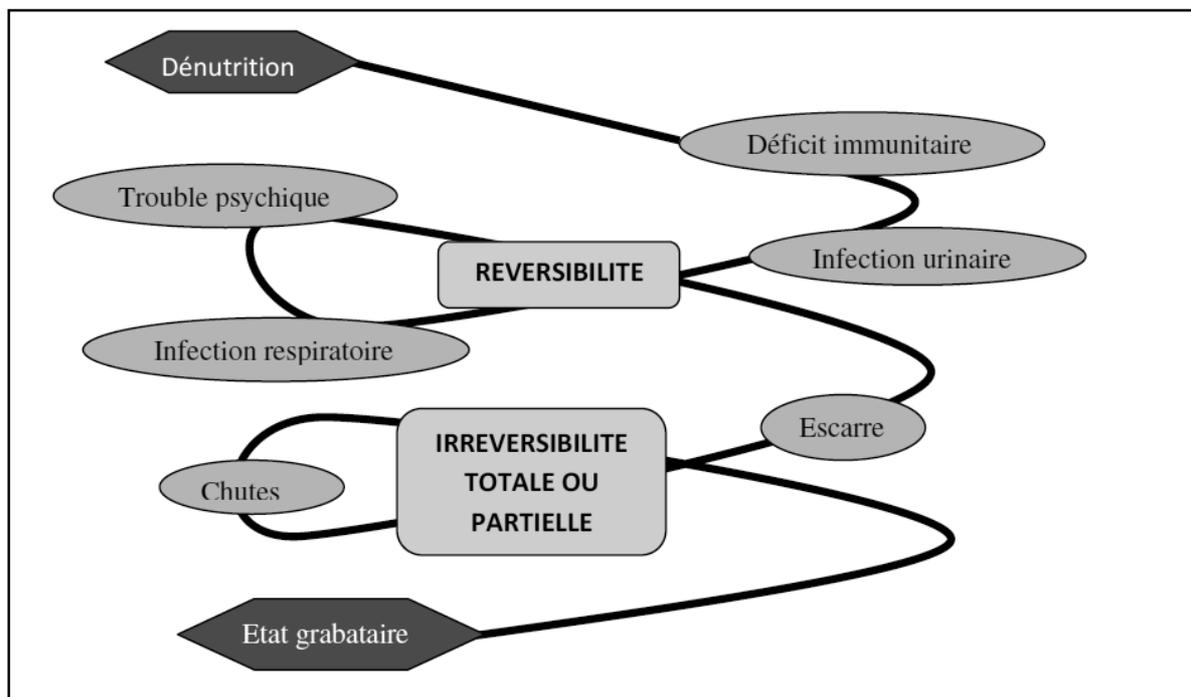


Figure 8 : La spirale de la dénutrition [59]

En dépit de la gravité et de la fréquence de la dénutrition en gériatrie, le dépistage de la dénutrition reste trop rare au sein des établissements de santé.

L'évaluation de l'état nutritionnel repose sur la mesure du poids, le calcul de l'indice de masse corporelle, de l'albuminémie ou encore du MNA global. Le rôle de l'albumine dans l'évaluation de l'état nutritionnel, est actuellement remis en question. Il convient en effet de prendre en compte, lors de la détermination de l'albuminémie, de l'état inflammatoire du patient (baisse albuminémie de 1g/l par 25 mg/l de CRP) [60]. Il n'y a pas actuellement de consensus professionnel quant à la mesure systématique de l'albuminémie ou de la préalbuminémie en hospitalisation. Néanmoins ces dosages peuvent alerter sur le diagnostic d'une dénutrition.

Les recommandations évoquent la nécessité de procéder à un bilan nutritionnel à chaque hospitalisation et au moins une fois par mois chez les sujets hospitalisés ou institutionnalisés [61 -62].

4.1.4. Désordres électrolytiques

Détail de la fréquence et des répercussions cliniques des principaux désordres électrolytiques observés chez le sujet âgé :

- Hyponatrémie

L'hyponatrémie est relativement fréquente chez les sujets âgés, la prévalence de cette dernière en ambulatoire est comprise entre 8 à 10 %. Pour les sujets hospitalisés, la prévalence de l'hyponatrémie est plus élevée, celle ci varie entre 10 et 25%. Quant aux sujets traités par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la fréquence de l'hyponatrémie est variable mais elle peut être jusqu'à six fois plus élevée chez les personnes âgées.

Les conséquences cliniques d'une hyponatrémie sont variables selon la gravité de celle-ci :

- Pour une natrémie supérieure à 125 mmol/l, la majorité des patients sont asymptomatiques, toutefois on peut retrouver des nausées et des vomissements.
- Pour des valeurs inférieures à 120 mmol/l, les symptômes sont principalement neuropsychiatriques (léthargie, état confusionnel, convulsions et coma). Ils reflètent la présence d'un œdème cérébral.

Il faut être vigilant en présence de facteur de risque d'hyponatrémie notamment chez la personne âgée, chez les patients traités par diurétiques, par psychotropes ou antiépileptiques et chez les sujets insuffisants cardiaques ou hépatiques. La surveillance de la natrémie est alors d'autant plus importante [63].

- Hypokaliémie

Il s'agit du trouble électrolytique le plus fréquent. On le retrouve chez 20% des patients hospitalisés et chez 10 à 40% des sujets recevant des diurétiques thiazidiques.

Les principales conséquences d'une hypokaliémie sont les manifestations cardiaques, car elles influencent le pronostic vital.

En général, les hypokaliémies discrètes à modérées (3,0 à 3,5 mmol/l) sont bien tolérées chez les personnes en bonne santé. Toutefois chez les patients souffrant d'une pathologie cardiaque elles peuvent être fatale (arythmies cardiaques).

Les hypokaliémies modérées à sévères (3 à 2,5 mmol/l), se manifestent par des symptômes non spécifiques (faiblesse musculaire, myalgie, sensation de fatigue).

Dans les hypokaliémies sévères (inférieures à 2,0 mmol/l), une rhabdomyolyse, une atteinte des fibres musculaires lisses avec iléus paralytique, une rétention urinaire ou un arrêt respiratoire peuvent être observés.

La surveillance de la kaliémie est donc cruciale en présence de facteur de risque d'hypokaliémie tel que la prise d'un médicament hypokaliémiant, des diarrhées ou des vomissements, des pertes rénales (hyperaldostéronisme, hypercorticisme, alcalose métabolique ...) [64].

- Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est un trouble fréquent en pratique clinique. Les principales manifestations cliniques de l'hyperkaliémie et les plus graves sont des manifestations cardiaques (arythmie, arrêt cardiaque), mais d'autres atteintes sont possibles notamment des atteintes neuromusculaires (faiblesses neuromusculaires, paralysies).

Les principales causes de l'hyperkaliémie sont l'insuffisance rénale, l'hypoaldostéronisme ou encore une hyperkaliémie secondaire à des traitements médicamenteux tels que : les IEC, les sartans, les AINS ou encore l'héparine...

Les sujets âgés sont plus à risque d'hyperkaliémie en raison de la plus forte fréquence de l'insuffisance rénale chronique (50 % des sujets âgés de 65 ans et plus), ou du diabète et de la prise fréquente de médicaments favorisant (AINS, IEC) [65].

4.2. Médicaments à risque chez le sujet âgé

4.2.1. Médicaments anticholinergiques

Le principe de ces thérapeutiques est de s'opposer à l'action d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur, qui permet la transmission de l'influx nerveux entre les neurones est essentiel pour le système nerveux central et périphérique [66].

Cette action est médiée par deux sous types de récepteurs : les récepteurs nicotiques et muscariniques. Les récepteurs muscariniques sont impliqués dans la médiation des fonctions cognitives telles que l'attention, l'apprentissage et la mémoire à court terme. Il est établi qu'au cours du vieillissement, un déclin du système cholinergique est observé, ce qui peut conduire à une dégradation cognitive.

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux molécules ayant des propriétés anticholinergiques, à cause de la poly-médication, ou de l'automédication fréquente sur ce terrain mais aussi en raison du vieillissement (augmentation perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et modification pharmacocinétique) [67].

Actuellement plus de 600 médicaments anticholinergiques sont répertoriés, et 13.7% des sujets âgés consomment ces thérapeutiques de façon régulière [68].

Les effets indésirables des médicaments anticholinergiques sont divisés en deux groupes :

- Les effets anticholinergiques périphériques

Ils se caractérisent majoritairement par une constipation, une rétention urinaire aiguë, une bouche sèche, une tachycardie, une vision trouble, une mydriase...

- Les effets anticholinergiques centraux

Ils se manifestent par des troubles de la mémoire, une confusion, des désorientations spatio-temporelles, une agitation, une agressivité, des hallucinations ou encore des troubles du comportement.

Les médicaments anticholinergiques engendrent dans 80 % des cas une altération modérée des capacités cognitives (trouble de l'attention, augmentation du temps de réaction, ralentissement psychomoteur, ou diminution de la mémoire immédiate ou différée).

Les effets atropiniques peuvent induire une confusion et ils augmentent le risque d'apparition de trouble de la mémoire.

A terme les effets secondaires des traitements anticholinergiques peuvent engendrer une altération de la qualité de vie, une perte d'autonomie et une augmentation de la morbi-mortalité.

Toutes les thérapeutiques ayant des effets anticholinergiques n'ont pas la même charge anticholinergique, c'est pourquoi il existe des échelles permettant de classer les médicaments ayant ces propriétés. On distingue ainsi, l'échelle de risque anticholinergique (l'anticholinergic risk scale), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques

(l'Anticholinergic Burden Scale) et l'échelle des médicaments anticholinergiques (l'Anticholinergic Drug Scale). Les deux premières sont basées sur des données clinico-biologiques et la dernière est uniquement fondée sur des critères biologiques. C'est cette dernière que nous vous présentons ci-dessous (celle-ci étant très proche de l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques et la première n'étant pas assez complète) (Cf. Tableau 6). Ces échelles ont des limites en effet elles ne prennent pas en compte les dosages des médicaments et, au sein d'un même niveau, l'on peut observer une certaine variabilité en terme de charge atropinique. De plus, elles ne sont pas exhaustives, c'est pourquoi certaines molécules, ayant des propriétés anticholinergiques fortes figurant sur notre grille d'évaluation, ne sont pas citées dans ces listes (Ipratropium, Néfopam, Bipéridène, Tropatépine, Maprotilil, Noctamide, Tiémonium) [69]. De même le niveau de sensibilité à ces thérapeutiques varie d'un individu à l'autre (âge, médicaments associés, degrés de démence...) [70].

Tableau 6 : Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (adapté de l'Anticholinergic Drug Scale (ADS))

Echelle des médicaments anticholinergiques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]

Niveau 1 : Potentiel anticholinergique démontré

Acide valproïque	Digoxine *	Nifédipine *
Alprazolam *	Diltiazem	Nizatidine
Amantadine	Dipyridamole	Olanzapine
Ampicilline	Famotidine	Oxazépam *
Azathioprine	Fentanyl	Oxycodone
Bromocriptine	Fluoxétine	Paroxétine
Captopril	Fluphénazine *	Pipéracilline
Chlordiazépoxyde	Fluvoxamine	Prednisolone
Chlorthalidone	Furosémide	Prednisone
Clindamycine	Gentamicine	Sertraline
Clonazépam	Hydrocortisone	Témazépam
Clorazébate *	Isosorbide	Théophylline
Codéine	Lopéramide	Tramadol
Cyclosporine	Lorazépam *	Triamcinolone
Déxaméthasone	Méthylprednisolone	Triamtèrene
Diazépam *	Morphine	Warfarine

Niveau 2 : Effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée

Alizapride	Cyproheptadine	Métopimazine
Amoxapine	Disopyramide *	Oxcarbazépine
Carbamazépine	Loxapine	Pimozide
Cimétidine *	Mépéridine	Ranitidine

Niveau 3 : Potentiel anticholinergique élevé

Alimémazine *	Diphenhydramine	Piméthixène
Amitriptyline *	Dosulepine *	Phéniramine
Atropine	Doxépine *	Prométhazine *
Bromphéniramine	Doxylamine *	Propériciazine *
Chlorphéniramine	Hydroxyzine *	Scopolamine *
Chlorpromazine *	Imipramine *	Solifénacine *
Clomipramine *	Lévomépromazine *	Toltérodine
Clozapine ■	Méclozine	Trihécxyphénidyl *
Cyamémazine *	Méquitazine	Trimipramine *
Dexchlorphéniramine *	Oxomémazine	Triprolidine
Dimenhydrinate	Oxybutinine *	

* Médicament figurant sur notre grille d'évaluation des traitements inappropriés (Médicaments listés sur notre grille non cités dans l'échelle ADS : Ipratropium, Néfopam, Bipéridène, Tropatépine, Maprotinil, Tiémonium).

■ La clozapine est un neuroleptique non phénothiazine avec une activité anticholinergique moindre (surestimation de son apparente activité anticholinergique in vivo). À ce titre il ne figure pas sur notre grille d'évaluation des traitements inappropriés [71].

4.2.2. Benzodiazépines

Les benzodiazépines se fixent spécifiquement sur la sous unité α du récepteur GABA -A. Ces récepteurs sont situés au niveau du système limbique, du cortex, du tronc cérébral, et des noyaux gris centraux. Le GABA possède un rôle dans la motricité extrapyramidale, les sensations, le comportement et les fonctions cognitives. Les benzodiazépines sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl par le GABA et qui exerce par conséquent un effet inhibiteur. Celles-ci possèdent des propriétés pharmacologiques communes à savoir une action hypnotique, anxiolytique, myorelaxante et anti-convulsivante.

Plus de 20 benzodiazépines ou apparentés (zolpidem® et zopiclone®) sont commercialisées en France. Les hypnotiques zolpidem® et zopiclone® sont rapprochés de cette classe médicamenteuse puisqu'ils ont un mécanisme d'action et des effets cliniques proches des benzodiazépines, bien que leur structure biochimique diffère de ces dernières. En 2010, 134 millions de boîtes de benzodiazépines ou apparentés ont été vendues dans l'hexagone dont 50,2 % d'anxiolytiques et 37,6 % d'hypnotiques.

De nombreuses études soulignent la forte consommation en France de médicaments psychotropes, dont les principaux représentants sont les benzodiazépines. Ainsi 20 % des Français ont recours chaque année à un traitement par une benzodiazépine ou une molécule apparentée, bien que les risques liés à ces médicaments soient supérieurs aux bénéfices lors d'une utilisation chronique. Les sujets âgés sont les plus gros consommateurs de benzodiazépine. Leur consommation est de 39 à 55 % dans cette tranche d'âge et 17 à 30% des sujets âgés consomment de façon régulière ces molécules [72].

Ces dernières peuvent être impliquées dans la survenue de nombreux effets indésirables tels que des troubles de la mémoire et du comportement, une confusion ou encore des atteintes psychomotrices (ataxie, dysarthrie, manque de coordination ou diplopie). Ce qui conduit à une augmentation des risques de chute, de fracture, ou de déclin cognitif.

Les méfaits de ces molécules sont accrus chez le sujet âgé, en raison des modifications physiologiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (accumulation des métabolites actifs des benzodiazépines). Au cours du vieillissement on observe une baisse de la fonction hépatique et rénale, une diminution de la masse maigre, une augmentation de la masse grasseuse, une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux à la présence des benzodiazépines et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [72].

Les benzodiazépines exposent les patients à une dépendance, qui se traduit par un usage compulsif associé à des difficultés d'arrêt et des risques de rechute après une période d'abstinence ou une incapacité à réduire la consommation.

La majorité des travaux, suggèrent que les benzodiazépines à demi-vie longue sont responsables de plus d'effets indésirables au niveau psychomoteur, de chute ou de fracture de la hanche que celles à demi-vie courte. Ce risque de chute ou de fractures semble plus grand quand les psychotropes sont pris régulièrement et quand ils sont associés entre eux [73-35].

De même l'utilisation prolongée de ces molécules et leur utilisation à doses supérieures à celles recommandées sont des facteurs de vulnérabilité, de perte d'autonomie et d'émergence d'handicap.

Les benzodiazépines sont également à l'origine d'hospitalisation coûteuse. Elles sont ainsi responsables de 10% des hospitalisations liées à la iatrogénie chez les sujets âgés [74].

La balance bénéfice/risque des benzodiazépines et apparentés, chez les sujets âgés doit être réévaluée, y compris pour les traitements de courte durée et les molécules à courte demi-vie.

En effet, la consommation d'anxiolytique et d'hypnotique s'accroît avec l'âge, alors que la prévalence des troubles anxieux diminue. Ces dernières sont prescrites en excès, le plus souvent pour une insomnie, ou dans le traitement de l'anxiété qui reflète en réalité la présence d'un syndrome dépressif. Or, ces molécules ne sont pas efficaces dans la dépression et elles le sont seulement sur une durée brève dans les insomnies.

Quant à leur utilisation de façon chronique, la balance bénéfice/risque est défavorable, avec une augmentation du nombre d'effet indésirable potentiellement grave et de la surmortalité [74].

En définitive, lorsqu'un traitement par une benzodiazépine doit être mis en place, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé recommandait de privilégier les substances à demi-vie courte et d'initier ce traitement à faible dose, car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prise répétée.

4.2.3. Aspirine à faible dose et AINS

Les AINS font partie des principales classes médicamenteuses prescrites dans le monde. En raison du vieillissement de la population, leur taux de prescription devrait continuer à croître (augmentation de la fréquence des maladies rhumatismales et des douleurs associées).

Les sujets âgés sont les premiers consommateurs d'AINS et il s'agit de la population où les effets indésirables notamment les plus graves (digestifs et rénaux) sont le plus fréquemment retrouvés. Chaque année, environ 2000 personnes décèdent suite à des complications digestives des AINS. La mortalité suite à des complications hémorragiques, double tous les 5 ans à partir de 65 ans.

Les effets indésirables des AINS sont très fréquents et ils sont la plupart du temps dose-dépendants. Les principales complications liées à la prise d'AINS sont :

- Les complications gastroduodénales

Les plus fréquentes, elles regroupent les troubles dyspeptiques et les ulcères gastroduodénaux.

- Les complications digestives (ulcère de l'intestin grêle ou du colon).
- Les complications rénales

Insuffisance rénale aiguë avec oligurie et rétention hydrosodée, pouvant être à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs et de poussées d'hypertension.

- Les complications cardio-vasculaires

Ces complications concernent principalement les coxibs.

- Les complications allergiques (urticaire, syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell).
- Les complications hépatiques (cholestase hépatique)
- Les complications neurosensorielles
- Les complications hématologiques (agranulocytose)

L'utilisation prolongée d'AINS augmente le risque d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, de saignement digestif, ou de thrombose. Pour prévenir ces effets, il faut limiter l'utilisation continue des AINS chez les personnes âgées et adopter les doses minimales efficaces.

La prévention de ces effets indésirables sous entend un suivi rigoureux des patients sous traitement et un respect des règles de prescription : prescription en dernier recours, respect des contre-indications, vigilance quant aux interactions médicamenteuses, utilisation à la posologie minimale efficace, association d'un médicament protecteur gastrique, ne pas associer deux AINS (aucune augmentation de l'efficacité et risque majoré d'effet indésirable tel que l'insuffisance rénale aiguë ou les troubles digestifs ...).

L'acide acétylsalicylique ou aspirine, qui a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires à dose élevée, est principalement utilisé comme antiagrégant plaquettaire (inhibition irréversible de la cyclooxygénase 1 par acétylation, ce qui est à l'origine d'un blocage de la synthèse du thromboxane A2 et donc de l'inhibition d'une des voies de l'agrégation plaquettaire). L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à des doses > 330 mg/j favorise le risque de survenue d'hémorragie digestive haute. Les saignements à l'origine de cette hémorragie digestive haute sont majoritairement liés aux ulcères gastroduodénaux. Toutefois l'aspirine à faible dose, est impliquée dans la survenue d'hémorragie digestive basse. Cette dernière, multiplie par 2 voire 3, le risque de saignement gastro-intestinal. D'autre part, la prise d'aspirine à faible dose de façon chronique accroît de 65% à 90% la prévalence des lésions intestinales retrouvées par vidéo capsule endoscopique. Sur de courte période, l'aspirine accroît la prévalence des lésions intestinales retrouvées par vidéo capsule endoscopique de 20% à 70% [75]. Ce risque hémorragique, diminue lors de la prise d'aspirine avec un IPP.

Différents facteurs de risque de saignement gastro-intestinaux ont été identifiés :

- Prise de corticoïde
- Prise d'un anticoagulant
- Âge > 60 ans
- Antécédent d'ulcère compliqué
- Prise de deux antiagrégants antiplaquettaires
- Antécédent d'ulcère (sans saignement)
- Symptôme de dyspepsie ou de RGO

Le consensus de l'American society of Cardiology Foundation, l'American College of Gastroenterology et l'American Heart Association recommande l'utilisation d'une prophylaxie des saignements gastro-intestinaux lors de la prise d'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire dès qu'un des facteurs de risque listés ci-dessus est présent [76].

De même, il est préférable de réduire les doses d'aspirine à 150 mg/jour, en raison d'une corrélation entre le risque hémorragique et la dose administrée [77]. En outre, aucune augmentation de l'efficacité de ce traitement antiagrégant n'a été démontrée en cas d'utilisation à plus forte dose (>150 mg/jour) [78].

Partie 2 :

Étude de la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé hospitalisé ou institutionnalisé au sein du centre hospitalier d'Eure-Seine.

1. Introduction

Depuis quelques années, nous assistons à un vieillissement de la population générale, en raison notamment d'un allongement de l'espérance de vie. Avec l'âge, le nombre de pathologies et de comorbidités s'accroît, ce qui est associé le plus souvent à une augmentation du nombre de médicaments prescrits.

Cette polymédication, a pour conséquence d'augmenter le risque iatrogène tout en diminuant l'observance.

En effet, les sujets âgés sont des grands consommateurs de médicaments, or avec l'âge nous observons des modifications des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des médicaments, ce qui contribue à complexifier les prescriptions médicamenteuses chez ces sujets et à accroître le risque d'effets indésirables. De même, les sujets âgés sont sous représentés au sein des essais cliniques, nous ne disposons donc que de peu de données quant à l'efficacité, la sécurité d'utilisation de nombreuses thérapeutiques sur ce terrain. Tout ceci expliquant la forte prévalence des prescriptions inappropriées chez les sujets âgés. Ces prescriptions inappropriées sont considérées comme un enjeu majeur de santé publique puisque celles-ci sont associées à une forte morbidité, mortalité et à un risque accru d'hospitalisation.

L'hospitalisation et l'entrée en institution constituent des moments privilégiés pour évaluer et améliorer les prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé.

C'est pourquoi, une étude sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé et notamment sur le risque iatrogénique lié à la poly-pathologie et à la poly-médication a été mise en place au centre hospitalier Eure-Seine.

2. Objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de cette étude sont :

- Évaluer la qualité des prescriptions médicamenteuses entre les services spécialisés dans la prise en charge des personnes âgées et les services accueillant tout type de patient.
- Comparer les prescriptions médicamenteuses entre les deux types de services.
- Cibler les services à risque
- Établir les modalités de la prescription médicamenteuse chez la personne âgée, pendant la période d'hospitalisation et chez les sujets âgés institutionnalisés, à savoir si des médicaments inappropriés sont prescrits au sein de l'établissement et la part de ses traitements inappropriés au sein des prescriptions.
- Définir des stratégies d'amélioration en interne afin d'optimiser les prescriptions chez la personne âgée.

3. Matériels et Méthodes

3.1. Type d'étude

Cette étude a été menée au centre hospitalier Eure-Seine, qui regroupe deux sites hospitaliers: le site d'Évreux et le site de Vernon mais également les EHPAD Saint-Michel (Évreux) et Auguste Ridou (Vernon). Le centre hospitalier Eure-Seine constitue le troisième pôle hospitalier de la Région, avec 964 lits dont 565 en MCO et 302 en EHPAD.

L'étude portant sur l'analyse des prescriptions médicamenteuses chez les sujets de plus de 80 ans a été conduite en deux temps : une première phase en 2014 pour les services d'hospitalisation non gériatriques, dit de MCO dans ce travail, et une seconde phase en janvier 2015 au sein des services assurant une prise en charge gériatrique.

Les services étudiés sont pour les services de MCO:

- Pour le site d'Évreux :
 - Médecine : gynécologie, cardiologie, néphrologie, médecine interne, dermatologie, oncologie-hématologie, pneumologie, neurologie, hépato-gastro-entérologie.
 - Chirurgie : chirurgie viscérale et spécialité, chirurgie orthopédique et traumatologique.
- Pour le site de Vernon
 - Médecine : gastro-entérologie, cardiologie, pneumologie
 - Chirurgie : chirurgie viscérale et urologique, chirurgie orthopédique et ambulatoire

Au sein des services de gériatrie, les services étudiés sont :

- Pour le site d'Évreux : le court-séjour-gériatrique (CSG), l'unité de soin longue durée (USLD), et l'EHPAD.
- Pour le site de Vernon : le CSG, les soins de suite et de réadaptation (SSR), et l'EHPAD.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les prescriptions potentiellement inappropriées chez les sujets de 80 ans et plus, et d'une étude prospective pour les secteurs assurant une prise en charge gériatrique.

Nous avons choisi, de faire une étude rétrospective pour les services de MCO en raison de l'absence d'informatisation complète de ces services, ce qui rend difficile voire impossible toute analyse prospective.

Devant les résultats de cette première étude, il a été décidé d'étendre cette dernière aux services assurant une prise en charge gériatrique. Ces services étant tous informatisés (facilité du recueil d'information), nous avons choisi de mener cette étude de façon prospective. La grille d'évaluation ayant servi au recueil des données a été identique dans le cadre des deux études. Pour chaque médicament potentiellement inapproprié, nous allons détailler la part de ces derniers au sein de l'ensemble des médicaments prescrits.

3.2. Critères d'inclusion

L'étude a porté sur l'ensemble des sujets âgés (homme et femme) de 80 ans et plus présents depuis plus de 72h dans les différents services du centre hospitalier Eure-Seine.

Nous avons choisi, de définir comme âge seuil, l'âge de 80 ans, car la proportion de médicaments inappropriés augmente avec l'âge (ainsi selon l'étude des 3 C, cette dernière est de 20 % pour les sujets de plus de 65 ans contre 30 % pour les sujets de plus de 80 ans). De même, les répercussions cliniques de la iatrogénie médicamenteuse et leur gravité augmentent avec l'âge, tout comme le taux d'hospitalisation suite à un effet indésirable.

3.3. Élaboration de la grille de recueil d'information

Le recueil des données, s'est fait à l'aide d'une grille d'évaluation. Celle-ci a été élaborée à partir de la consultation des listes de médicaments inappropriés déjà existantes (notamment celle de BEERS, celle de Mac LEOD, celle de LAROCHE), des référentiels relatifs à la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé notamment ceux publiés par l'OMEDIT Centre, l'OMEDIT Basse-Normandie, l'HAS, l'ANSM et en se basant sur l'échelle des médicaments anticholinergiques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]...

La grille a été réalisée en concertation avec les pharmaciens et les gériatres.

Celle-ci contient trente-deux items répartis en deux catégories (Cf. Figure 9):

- Les médicaments inappropriés indépendamment de toute pathologie (22 items)
- Les médicaments inappropriés selon le contexte clinique (10 items)

- La première partie de la grille d'évaluation est destinée au recueil des données administratives (identité du patient, âge) et des données cliniques et anthropométriques (poids, clairance de la créatinine, kaliémie, natrémie, albuminémie).

Pour les services gériatriques, au sein desquels la durée de séjour est allongée à l'exception des CSG, il a été nécessaire pour les examens biologiques (natrémie, kaliémie, et évaluation de la fonction rénale) de définir un délai au delà duquel nous avons conclu à l'absence de réalisation de ces derniers. Nous avons fixé ce délai à 3 mois d'antériorité, en raison du terrain (sujet > 80 ans, polyopathie). En effet chez le sujet jeune ne souffrant d'aucune pathologie, il est recommandé de réaliser un bilan biologique au moins une fois par an. Chez le sujet âgé polyopathie, la fréquence de la réalisation de ce bilan biologique n'est pas clairement établie, toutefois certains travaux mentionnent la nécessité de réaliser ces derniers de façon plus rapproché. Ainsi dans le cadre de notre étude portant sur des sujets à risque (âge > 80 ans, le plus souvent polyopathie), le délai a été raccourci arbitrairement à 3 mois [79-80].

- La deuxième partie et la troisième partie de la grille d'évaluation sont destinées à l'analyse des prescriptions médicamenteuses.

Notre étude s'est focalisée uniquement sur les médicaments disponibles au livret thérapeutique de l'établissement et elle a pris en compte uniquement les médicaments à potentiel anticholinergique élevé démontré.

La deuxième partie correspond au recueil des données relatives aux médicaments prescrits indépendamment de toute pathologie. Et enfin une troisième et ultime partie est consacrée, à l'évaluation des interactions entre les médicaments et un état pathologique.

Pour l'édification de la troisième partie de la grille d'évaluation, nous nous sommes basés sur les critères de BEERS ou de Laroche, mais également sur ceux de l'OMEDIT de Basse Normandie que nous avons complété avec nos propres critères comme l'ajout des désordres électrolytiques, en raison de leur fréquence notamment pour le sodium et de leur gravité notamment pour le potassium.

**GRILLE D'ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION DE
MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LE SUJET
ÂGÉ**

Nom patient : _____ **Age :** _____ **Poids :** _____
Clairance de la créatinine : _____ ml/min **Natrémie :** _____ mmol/l
Kaliémie : _____ mmol/l **Albuminémie :** _____ g/l

PRESENCE DANS LA PRESCRIPTION DE :

- 2 AINS associés
- AINS ou aspirine sans IPP ou anti-H2
- Aspirine dose >150mg
- Antidépresseurs imipraminiques anticholinergiques : Anafranil®, Tofranil®, Laroxyl®, Ludiomil®, Surmontil®, Prothadien®, Quitaxon®
- Neuroleptiques phénothiazine anticholinergiques : Largactil®, Neuleptil®, Nozinan®, Tercian®
- Hypnotiques anticholinergiques : Noctran®, Théralène®, Donormyl®
- Antiparkinsoniens anticholinergiques : Artane®, Lepticur®, Akineton®
- AntiH1 anticholinergiques : Phénergan®, Théralène®, Atarax®, Polaramine®
- Antispasmodiques anticholinergiques : Driptan®/driptane®, Vescicare®, Tiémonium®, Scopoderm®, Scoburen®
- Autres médicament à effets anticholinergiques : Ipratropium, Néfopam
- Association anticholinestérasique (Reminyl, Aricept, Exelon), avec un médicament anticholinergique
- Benzodiazépine à ½ longue: Lexomil®, Valium®, Lysanxia®, Urbanyl®, Nordaz®, Victan®, Mogadon®, Tranxène®
- Benzodiazépine à posologie élevée : Temesta® >3mg/j ; Seresta® >60mg/j ; Xanax®>2 mg/j ; Stilnox® >5 mg/j ; Imovane®>3.75 mg/j ; Havlane®>0.5mg/j ; Noctamide®>0.5mg/j
- Anti-hypertenseur à action centrale : Aldomet®, Catapressan®, Physiotens®, Hyperium®
- Inhibiteur calcique à libération immédiate: Adalate®, Loxen® 20 mg

- Cardiotonique : Digoxine >0.125mg ou conc >1.2ng/ml
- Antiarythmiques : Rythmodan®, Isorhythm®
- Antiagrégant plaquettaire : Ticlid®, Persantine®, Cleridium®, Asasantine®
- Anti H2 : Tagamet®
- Anti infectieux : Furadantine®
- Sulfamides hypoglycémiant à ½ vie longue : Ozidia®
- Relaxant musculaire : Baclofène®, Lumirelax®

ASSOCIATION D'UNE PATHOLOGIE ET DE MÉDICAMENT INAPPROPRIÉ

- Hypertrophie prostate et médicaments anticholinergiques
- Glaucome à angle fermé et médicaments anticholinergique
- Incontinence urinaire : Eupressyl®, Alpress®/Minipress®
- Rétention urinaire et médicaments anticholinergiques
- Démence : médicaments anticholinergiques, neuroleptiques (sauf Zyprexa® et Risperdal®), BZD et apparentés
- Insuffisance respiratoire (Asthme, BPCO) : B bloquant non cardioselectif (Avlocardyl®, Corgard®, Visken®, Kredex®, Trandate®, Sotalex®)
- Constipation chronique : antihypertenseur à action centrale
- Hyponatrémie (en dehors de tout traitement de correction) et : Lasilix®, Burinex®, Aldactone, préparation colique, Esidrex®, IRS (Prozac®, Floxyfral®, Seropram®, Seroplex® Deroxat®, Zolof®) IRSNA (Effexor®, Cymbalta®, Ixel®) Carbamazépine, acide valproïque, Lamictal®, Trileptal®, Abilify®, IEC, Sartans, IPP, Bactrim®
- Hypokaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Lasilix®, Burinex®, Esidrex®, Diamox®, Corticoïde, insulines, B2 stimulants, laxatifs stimulants, Fungizone®, Carbamazépine®, Penicilline G
- Hyperkaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Aldactone, Soludactone, Inspra®, IEC, Sartans, Rasilez®, Digoxine, B bloquants, héparine, EPO, AINS à dose anti-inflammatoire, antalgique ou antiypéretique, Bactrim®

Figure 9 : Grille d'évaluation

3.4. Méthodologie du recueil de donnée

3.4.1. Période de recueil

L'étude s'est effectuée en deux étapes :

Une première phase destinée à évaluer les prescriptions inappropriées chez le sujet âgé en secteur MCO des centres hospitaliers d'Évreux et de Vernon a eu lieu courant 2014.

La seconde phase destinée à évaluer les prescriptions inappropriées au sein des services gériatriques à savoir les EHPAD, l'USLD, le court séjour gériatrique ou encore le SSR a été réalisée en janvier 2015.

3.4.2. Descriptif du recueil

Le recueil des données a été réalisé par les pharmaciens du centre hospitalier Eure-Seine, un jour donné pour l'évaluation de l'ensemble des services de MCO et de gériatrie (SSR, EHPAD...), à partir d'une consultation des dossiers médicaux des patients.

Pour les données biologiques, le relevé s'est effectué à partir du serveur informatique des résultats de laboratoire EDGENET® déployé dans tous les services. Nous avons pris en compte les données biologiques les plus récentes et jusqu'à trois mois d'antériorité. Pour les prescriptions et les données cliniques, deux méthodologies ont été employées selon le déploiement de l'informatique dans le service.

Pour les services non informatisés, le recueil a été effectué à l'aide du dossier médical papier, du dossier de soins, et des prescriptions manuscrites.

Pour les autres services, nous nous sommes basés sur la prescription informatique, et le dossier médical informatisé sur le logiciel PSI® pour les EHPAD et sur le logiciel AXIGATE® pour les services d'hospitalisation.

Les informations recueillies sur la grille en version papier ont ensuite été enregistrées sur informatique pour faciliter leur analyse via le logiciel Excel. Afin d'anonymiser les données, un numéro a été attribué à chaque grille et reporté informatiquement.

4. Résultats

4.1. Description de la cohorte

Pour les séjours hospitaliers en secteur MCO, 141 dossiers ont été analysés, ce qui correspond à 141 patients. Parmi ces 141 dossiers, 86 dossiers concernent le site d'Évreux (61 %) et 55 le site de Vernon (39 %). Approximativement 68 % des dossiers ont été recueillis en secteur médecine (67.4 % pour le site d'Évreux et 69.1 % pour le site de Vernon). Le reste (environ 32 %) représente le secteur chirurgie (respectivement 32.6 % et 30.9 % des dossiers pour les sites d'Évreux et de Vernon).

Au sein des services gériatriques, 279 dossiers ont été analysés dont 54 % pour le site d'Évreux et 46 % sur le site de Vernon. Au sein des services de gériatrie, 77 % des dossiers recueillis concernent les EHPAD, 15 % le court séjour gériatrique, 5 % le SSR et moins de 2 % l'USLD (Cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition du nombre de dossiers par service

Services de MCO		Services gériatriques			
Chirurgie 45	Médecine 96	CSG 42	USLD 7	EHPAD 215	SSR 15

4.2. Données biologiques et anthropométriques

La première partie de notre grille d'évaluation est réservée à l'évaluation des paramètres biologiques (ionogramme, fonction rénale, albuminémie) et anthropométriques (poids). Ces données, nous renseignent sur l'état nutritionnel, la fonction rénale, le bilan électrolytique et par conséquent sur le risque iatrogénique des patients. De plus, certains de ces paramètres doivent être obligatoirement tracés dans le dossier de soin afin notamment d'améliorer la qualité des soins.

Dans le cadre de notre étude, une albuminémie est retrouvée dans 15,6 % des dossiers en MCO et dans 57,7% des dossiers au sein des services de gériatrie. De même, le poids du patient est mentionné pour 26,2 % et 37,6% des sujets en MCO et en services gériatriques respectivement. La clairance rénale est calculée chez 94,3% des patients en MCO et chez 64,5% des sujets admis dans les services de gériatrie. Par ailleurs, l'évaluation de l'ionogramme est présente dans 96,5% des cas en MCO contre 67,7% des cas en gériatrie.

Toutefois, pour les résultats relatifs au suivi de l'ionogramme au sein des services assurant une prise en charge gériatrique nous observons d'importantes disparités selon les services.

Ainsi, au sein des services de CSG (Évreux –Vernon), du SSR et de l'UHCD, pour l'ensemble des patients un ionogramme de moins de 3 mois a été retrouvé. A l'inverse au sein des EHPAD (Évreux –Vernon), seulement 42% des patients ont un ionogramme récent (Cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Evaluation biologique et anthropométrique selon le service

	Services de MCO		Services gériatriques			
	Chirurgie	Médecine	CSG	USLD	EHPAD	SSR
Répartition des sujets inclus	11%	23%	10%	2%	51%	4%
% sujets inclus avec une évaluation de l'albumine	9%	19%	71%	71%	54%	93%
% sujets inclus avec une évaluation du poids	11%	33%	40%	100%	56%	73%
% sujets inclus avec une évaluation de la clairance de la créatinine	89%	97%	79%	100%	58%	100%
% sujets inclus avec une évaluation de l'ionogramme	93%	98%	100%	100%	58%	100%

Nous avons également procédé à une comptabilisation, du nombre de médicaments interférant avec le bilan biologique chez les patients dépourvus de bilan récent. Ce travail révèle que 80% des prescriptions des patients d'EHPAD avec un ionogramme de plus de 3 mois comportent au moins un traitement interférant soit avec la kaliémie soit avec la natrémie (Cf. Figure 10).

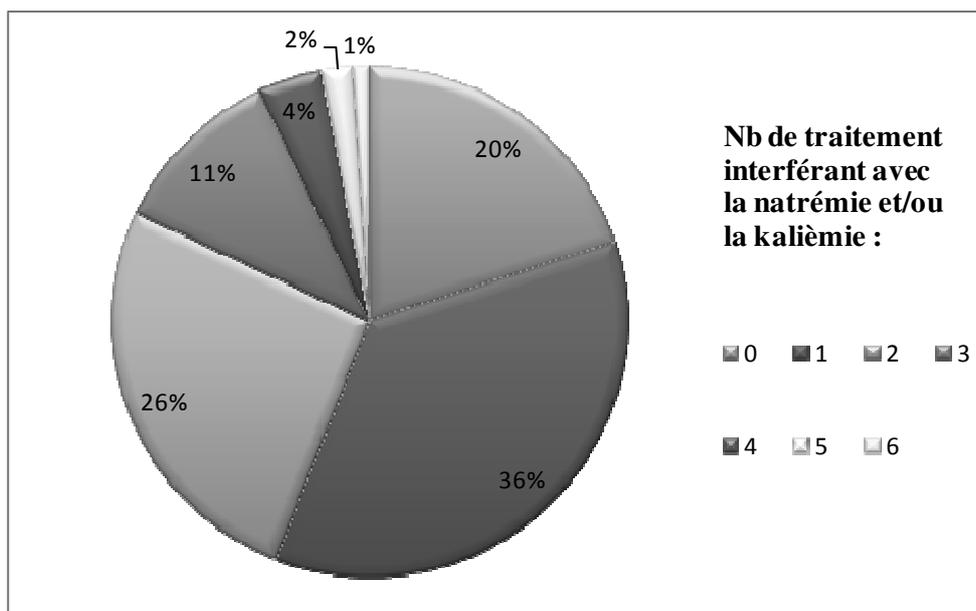


Figure 10 : Relevé des médicaments susceptibles de perturber l'équilibre électrolytique prescrits chez les patients dépourvus de bilan biologique de moins de 3 mois.

4.3. Les Médicaments inappropriés chez le sujet âgé

La deuxième et la troisième partie de notre grille sont consacrées à l'évaluation de certaines classes médicamenteuses à risque et donc inappropriées chez le sujet âgé. Un médicament inapproprié peut être défini comme une thérapeutique ayant un bénéfice attendu inférieur au risque encouru.

Nous avons, par conséquent chiffré le nombre de lignes de médicaments inappropriés dans chaque prescription médicamenteuse (Cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Patients avec au moins un médicament inapproprié

Services de MCO		Services gériatriques			
Chirurgie	Médecine	CSG	USLD	EHPAD	SSR
56%	58%	71%	57%	67%	87%

Il en ressort qu'en MCO, 81/141 prescriptions comportent un ou plusieurs médicaments inappropriés soit 57,4% des dossiers analysés contre 187/279 prescriptions au sein des services assurant une prise en charge gériatrique soit 67% des dossiers analysés. Les prescriptions comportent en moyenne 1,03 médicaments inappropriés en MCO et 1,28 médicaments inappropriés au sein des services de gériatrie (Cf. Figure 11).

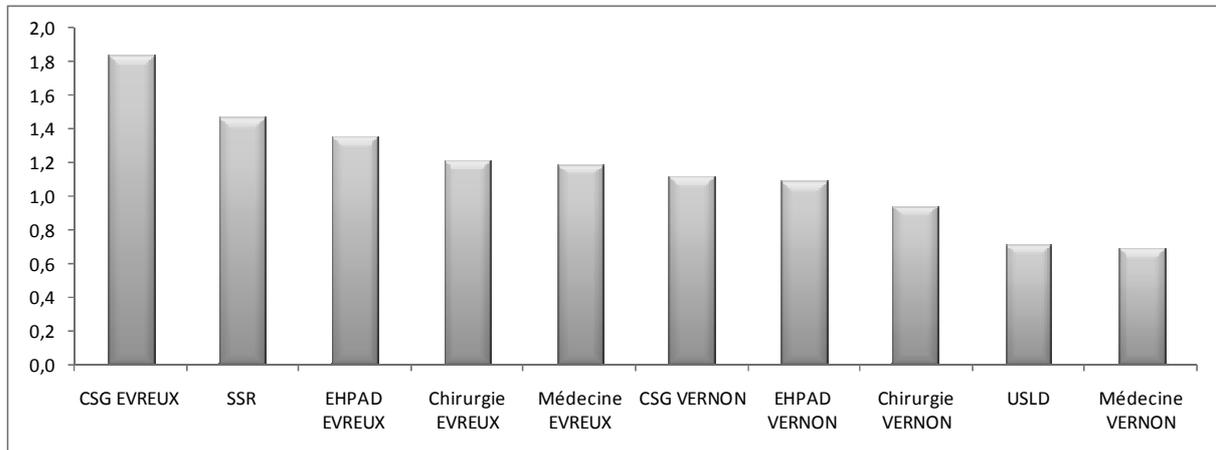


Figure 11 : Médicaments potentiellement inappropriés par prescription selon le service.

Au sein de notre grille d'évaluation, deux catégories de mésusages relatifs à l'utilisation des médicaments ont été distinguées:

- Les mésusages relatifs à l'utilisation déconseillée d'un médicament en gériatrie (MISA= médicaments inappropriés chez le sujet âgé indépendamment de toute pathologie).
- Les mésusages relatifs une utilisation non recommandée chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie (MIPSA = médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie).

4.3.1. Les Médicaments inappropriés chez le sujet âgé quelque soit le terrain = MISA

Il s'agit de thérapeutique dont le rapport bénéfice/ risque est faible ou dont l'efficacité est douteuse chez les personnes âgées, et dont l'utilisation doit être limitée sur ce terrain. Les MISA, répertoriés sur notre grille d'évaluation tiennent compte de la pratique médicale française et du livret thérapeutique de l'établissement (Cf. Tableau 10).

Tableau 10 : Evaluation des MISA par type de médicament

Evaluation par type de médicaments	Services de MCO		Services gériatriques		Différence significative entre les 2 secteurs
	Médicaments inappropriés	Proportion de médicaments inappropriés	Médicaments inappropriés	Proportion de médicaments inappropriés	
2 AINS associés	-	-	1	0,4%	
AINS ou aspirine sans IPP ou antiH2	7	7,5%	43	17,9%	✓
Aspirine dose >150mg	8	8,6%	30	12,5%	
ADT anticholinergiques	1	1,1%	10	4,2%	
NLP phénothiazines anticholinergiques	-	-	2	0,8%	
Hypnotiques anticholinergiques	2	2,1%	-	-	✓
Antiparkinsoniens anticholinergiques	-	-	-	-	
Anti-H1 anticholinergiques	9	9,70%	13	5,4%	
Antispasmodiques anticholinergiques	2	2,1%	16	6,5%	
Autres molécules anticholinergiques : Ipratropium, Néfopam	21	22,6%	26	10,7%	✓
Association anticholinestérasique et d'un anticholinergique	2	2,1%	2	0,8%	
BZD à ½ vie longue	7	7,5%	12	5%	
BZD à posologie élevée	19	20,4%	65	27%	
Anti-HTA centraux	1	1,10%	4	1,7%	
Inhibiteur calcique : Adalate®, Loxen® 20 mg	8	8,6%	8	3,4%	✓
Cardiotonique	1	1,1%	1	0,4%	
Anti-arythmiques	1	1,1%	-	-	
Antiagrégant plaquettaire	1	1,1%	-	-	
Antihistaminique H2	1	1,1%	-	-	
Furadantine®	-	-	2	0,8%	
Sulfamides hypoglycémiants à ½ vie longue	-	-	-	-	
Relaxant musculaires	1	1,1%	5	2,1%	
Non identifié	1	1,1%	-	-	

Nous remarquons que par ordre de fréquence les MISA les plus prescrits sont les médicaments anticholinergiques, les benzodiazépines et les AINS ou l'aspirine à dose antiagrégante (Cf. Figure 12).

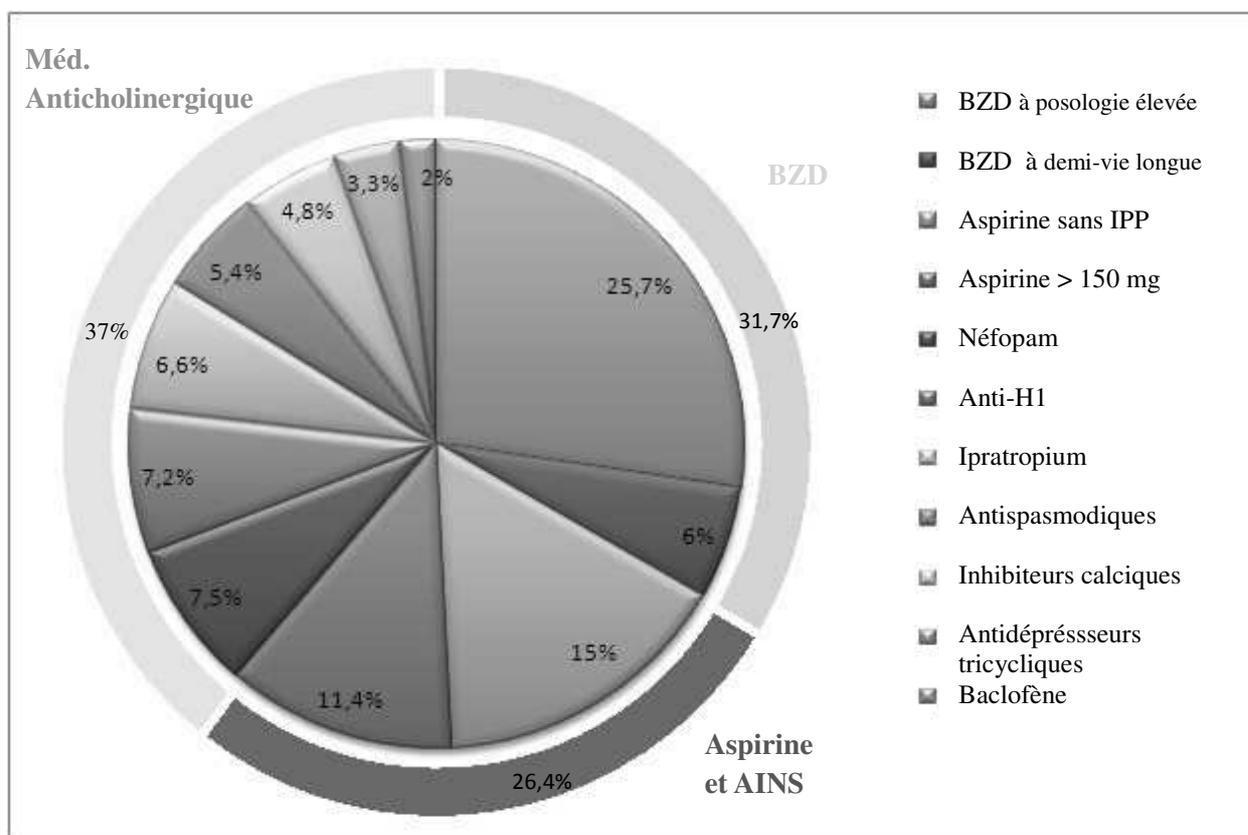


Figure 12 : MISA les plus fréquemment utilisés.

4.3.1.1. Les médicaments à propriétés anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques sont inappropriés chez les sujets âgés puisqu'ils sont responsables de nombreux effets indésirables (rétention urinaire, fièvre, délires, hallucinations, confusion mentale, sécheresse des muqueuses). Ces derniers représentent 36,6% de l'ensemble des médicaments inappropriés en dehors de toute pathologie en secteur MCO et 28,2 % pour les services gériatriques (Cf. Tableau 11).

Tableau 11: Proportion des sujets inclus traités par des médicaments anticholinergiques

Services de MCO		Services gériatriques			
Chirurgie	Médecine	CSG	USLD	EHPAD	SSR
22%	25%	50%	14%	17%	60%

Notre étude met en évidence que 24% des sujets âgés inclus, consomment au moins un médicament ayant des propriétés anticholinergiques fortes de façon journalière. Chez 9,1% (9 patients) des patients en service gériatrique, et chez 7,6% (4 patients dont 2 atteints de démence) des patients en MCO, une association d'au moins deux molécules anticholinergiques a été retrouvée.

Les molécules anticholinergiques de classe 3 (potentiel anticholinergique élevé) les plus consommées sont (Cf. Figure 13):

- Néfopam (24%)
- Antihistaminiques H1 (23%)
- Ipratropium (21%)
- Antispasmodiques (18%)
- Antidépresseurs tricycliques (11%)
- Neuroleptiques (2%)

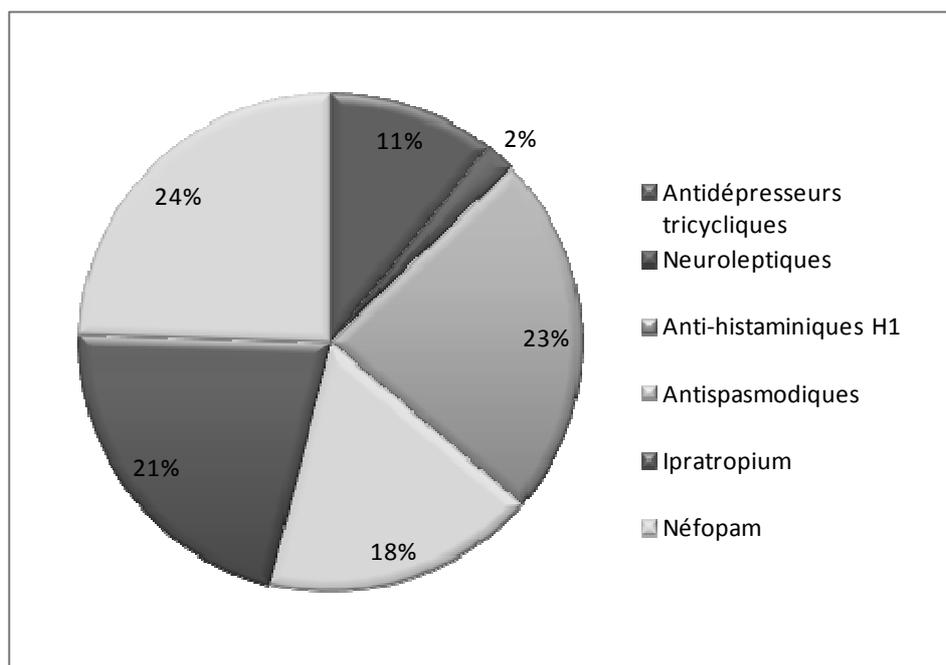


Figure 13 : Principaux médicaments anticholinergiques prescrits

Il en ressort également que tous les services n'ont pas le même profil de consommation de molécules anticholinergiques (Cf. Figure 14). Ainsi les services de MCO, où les gériatres n'interviennent pas ou que de façon ponctuelle (équipe mobile de gériatrie), utilisent fréquemment le néfopam ou les antihistaminiques H1 anticholinergiques.

Ces molécules antihistaminiques sont également communément utilisées en gériatrie mais de façon légèrement moins fréquente. Les gériatres utilisent également volontiers l'ipratropium, les antispasmodiques anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques anticholinergiques qui sont relativement peu utilisés en MCO.

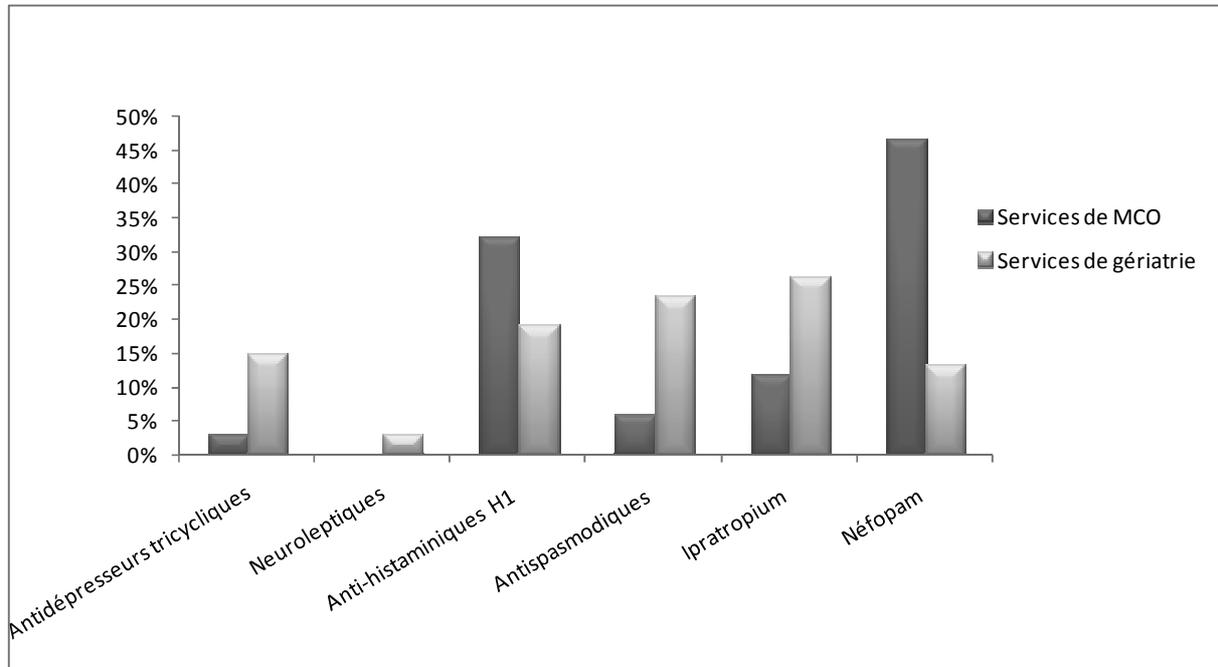


Figure 14 : Répartition des principaux médicaments anticholinergiques selon le secteur.

4.3.1.2. Les benzodiazépines ou apparentés

Les benzodiazépines, inappropriées chez le sujet âgé puisqu'elles exposent à de nombreux risques, représentent 30,1% de l'ensemble des médicaments inappropriés en dehors de toute pathologie en MCO et 32% pour les services gériatriques. Ce travail montre que dans 81 % des cas les benzodiazépines sont inappropriées en raison d'une utilisation à posologie élevée et que dans 18 % des cas, ce caractère inapproprié est lié à l'utilisation de molécules à demi-vie longue).

Notre étude met en évidence que 56 % des sujets hospitalisés ou institutionnalisés dans les services de gériatrie consomment de façon journalière lors de notre étude des benzodiazépines. Elle révèle également que dans 57 % des cas, il s'agit de molécules apparentées aux benzodiazépines (à savoir l'Imovane® et le Stilnox®).

Parmi les sujets traités par benzodiazépines ou apparentés en gériatrie, 47% le sont soit par des molécules à demi-vie longue soit par des molécules à posologie supérieure à celle recommandée et chez 16.5 % de ces sujets une association de benzodiazépines ou de molécules assimilées est retrouvée.

Nous retrouvons également une utilisation fréquente de ces molécules en MCO, puisque 20 % des sujets inclus prennent des benzodiazépines à des doses supérieures aux recommandations ou des benzodiazépines à demi-vie longue (Cf. Tableau 12).

Tableau 12: Bilan des prescriptions de benzodiazépines en gériatrie.

	Services gériatriques					
% sujet inclus traités par des BZD	Evreux			Vernon		
	CSG 37%	USLD 71%	EHPAD 63%	CSG 38%	SSR 67%	EHPAD 56%
% sujet inclus traités par des BZD en monothérapie	Evreux 38.7%			Vernon 20.2%		
	CSG 29%	USLD 14%	EHPAD 42%	CSG 38%	SSR 53%	EHPAD 11%
Conforme aux recommandations	CSG 57%	USLD 50%	EHPAD 68%	CSG 100%	SSR 63%	EHPAD 69%
% sujet inclus traités par 2 ou plus BZD ou assimilés	Evreux			Vernon		
	CSG 8%	USLD 14%	EHPAD 20%	CSG 0%	SSR 13%	EHPAD 19%

4.3.1.3. L'aspirine en tant qu'antiagrégant plaquettaire et les AINS

Leur utilisation correspond à 16.2% de l'ensemble des MISA en MCO et 30,3% pour les services de gériatrie. Plus de la moitié (56 %) des MISA liés à ces molécules sont à rapprocher à une utilisation de l'aspirine à des posologies élevées > 150 mg/jour. Parmi les MISA liés à ces molécules, 43% résultent de l'absence de prescription conjointe d'un traitement préventif des lésions gastroduodénales (IPP ou anti-H2).

4.3.1.4. Les autres classes thérapeutiques

Ces dernières dont la digoxine, les sulfamides hypoglycémiantes et bien d'autres molécules: elles ne représentent que 7.6 % des MISA. Nous constatons ainsi que :

- La digoxine est utilisée à faible posologie < 0.125mg dans la quasi-totalité des cas (elle n'a été utilisée à une posologie supérieure à celle recommandée que chez deux patients au sein des 2 secteurs).
- De même, aucune des prescriptions étudiées ne comportent de sulfamide hypoglycémiant à demi-vie longue.
- Pour les antiagrégants plaquettaires, les antiarythmiques ou les antihistaminiques H2 qui sont déconseillés sur ce terrain, une très faible utilisation a été constatée.
- Les inhibiteurs calciques inappropriés chez le sujet âgé ont été utilisés chez moins de 5% des patients inclus dans l'étude, le Baclofène® n'a été retrouvé que chez moins de 2% des patients, les antihypertenseurs centraux et les associations d'anticholinestérasiques avec un médicament anticholinergique ont été retrouvés chez 1% des patients et la Furadantine® elle n'a été prescrite que chez 0.6% des patients de l'étude.

4.3.2. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie = MIPSAs

Les MIPSAs correspondent dans le cadre de notre étude à huit situations cliniques différentes pour lesquelles l'utilisation de certains médicaments ou de certaines classes thérapeutiques doit être évitée en raison d'un rapport bénéfice / risque défavorable (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique et désordres électrolytiques (Hyponatrémie, Hyperkaliémie, Hypokaliémie)).

Les MIPSAs retrouvés majoritairement dans le cadre de notre étude, sont liés principalement aux désordres électrolytiques observés chez le sujet âgé (notamment l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie) et à la démence (Cf. Tableau 13 - Figure 15).

Tableau 13: Résultat de l'évaluation par MIPS A

Évaluation par type de médicaments dans le contexte d'une pathologie :	Services de MCO		Services gériatriques		Différence significative
	Médicaments inappropriés chez le sujet âgé	Proportion de médicaments inappropriés sur ce terrain	Médicaments inappropriés chez le sujet âgé	Proportion de médicaments inappropriés sur ce terrain	
Hyponatrémie en dehors de tout traitement correcteur	19	37%	23	21%	✓
Hyperkaliémie en dehors de tout traitement correcteur	9	17%	17	15%	
Démence (NLP, BZD anticholinergiques)	16	31%	53	48%	✓
Hypokaliémie en dehors de tout traitement correcteur	4	8%	9	8%	
Hypertrophie de la prostate (Anticholinergiques)	3	6%	5	5%	
Rétention urinaire: Anticholinergiques	1	2%	1	1%	
Glaucome (Anticholinergiques)	-	-	2	2%	

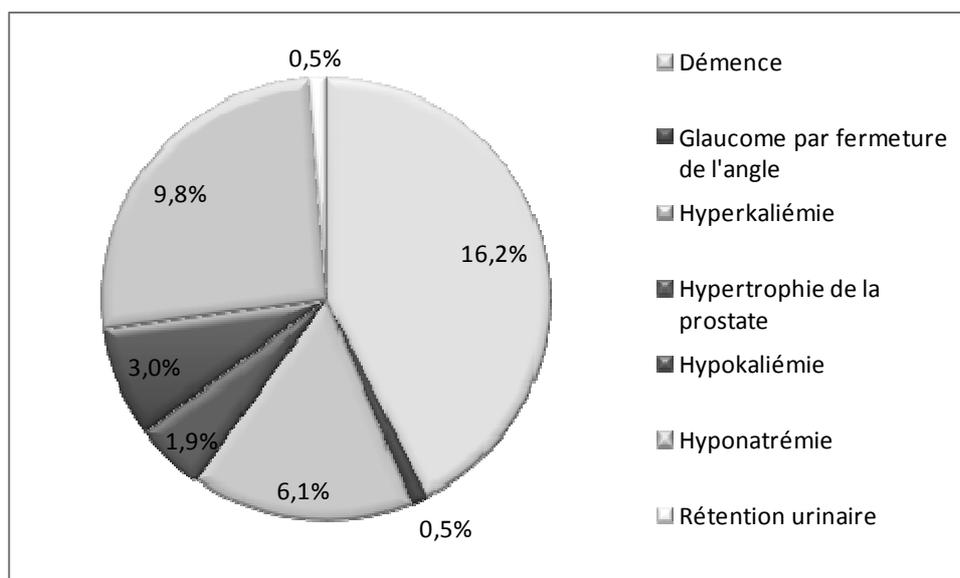


Figure 15 : Contextes pour lesquels les MIPS A sont fréquemment prescrits

Nous remarquons d'importantes disparités selon les services, puisque en MCO, les médicaments hyponatrémiant sont les principaux MIPSAs et à l'inverse au sein des services gériatriques les médicaments confusio-gènes prédominent (Cf. Figure 16).

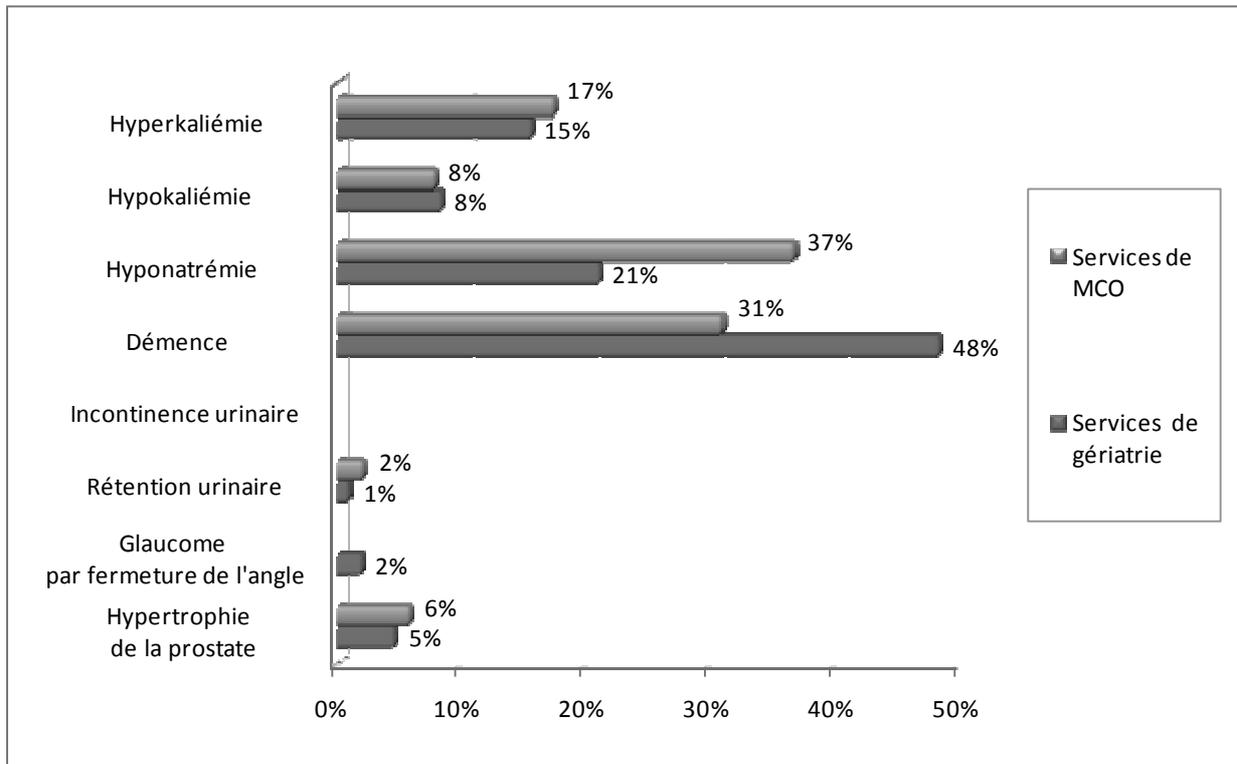


Figure 16 : Répartition des MIPSAs selon le secteur

Nous constatons quel que soit le service, la prescription relativement fréquente de médicaments confusio-gènes dans le cadre d'une pathologie démentielle (Cf. Figure 17). De plus notre évaluation se restreignait aux médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé, l'impact de l'ensemble des thérapeutiques anticholinergiques chez ces patients n'a donc pas pu être évalué.

Parmi les médicaments inappropriés au cours d'une pathologie démentielle, nous remarquons d'importante variation:

- Notre travail révèle qu'au sein des services gériatriques, les médecins privilégient en cas de besoin des benzodiazépines à faible posologie et à demi-vie courte alors qu'au sein des services de MCO, des benzodiazépines à posologie élevée sont majoritairement prescrites.
- De même pour le néfopam ou les antihistaminiques H1 utilisés de façon plus fréquente en MCO qu'au sein des services gériatriques.

- En ce qui concerne les neuroleptiques, nous constatons un emploi plus fréquent de ces thérapeutiques au sein des services gériatriques.

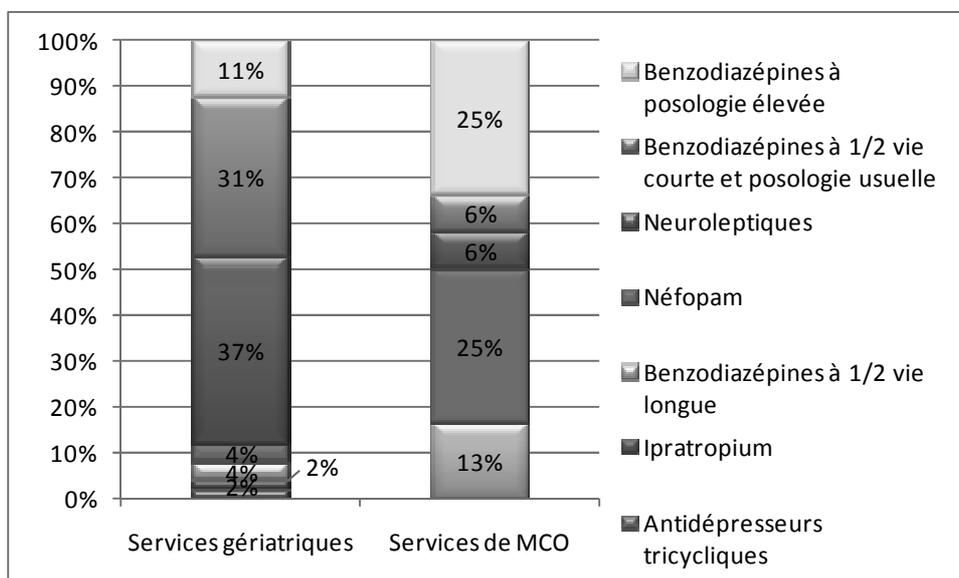


Figure 17 : Médicaments inappropriés dans le cadre d'une démence, les plus fréquemment retrouvés

4.3.3. Les médicaments pourvoyeurs de chute

Étant donné la relative fréquence et la gravité des chutes en gériatrie, nous avons décidé de quantifier le nombre de médicaments susceptibles d'induire des chutes prescrits sur ce terrain. Nous nous sommes intéressés aux thérapeutiques pour lesquelles une association constante a été démontrée entre le risque de chute et la prise de ces molécules (psychotropes, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques, benzodiazépines, antiarythmiques de type 1 a et la digoxine).

Dans le cadre de notre étude nous avons retrouvé chez respectivement 29.1 % des patients en secteur MCO et 36.9 % des patients en secteur gériatrique (différence non significative), des thérapeutiques pouvant augmenter le risque de chute. (Cf. Figure 18).

Toutefois, il est important de signaler que ce chiffre est sous-estimé puisque bien que tout les antidépresseurs augmentent le risque de chute seuls les antidépresseurs tricycliques ont été évalués dans le cadre de notre étude tout comme pour les antiarythmiques de classe 1 où seul le disopyramide a été pris en compte. De même les diurétiques n'ont pas été évalués.

En définitive un médicament susceptible d'accroître le risque de chute a été retrouvé dans 34.3% des cas dans le cadre de notre étude. Ce chiffre est à interpréter avec réserve puisque les corrélations entre la prise d'un médicament de façon isolé et le risque de chute sont très modérées. En revanche, la polymédication apparaît comme un facteur de risque majeur de chute [81].

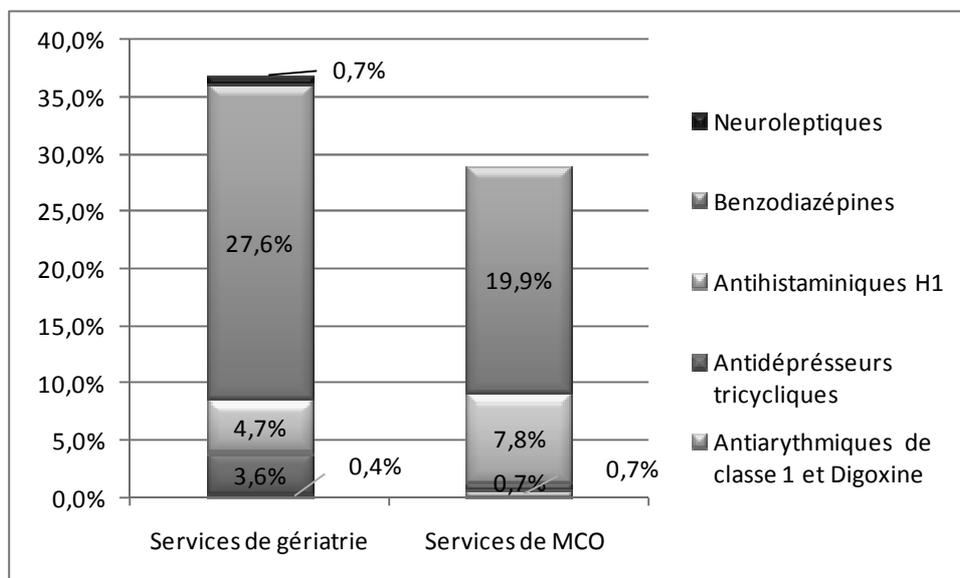


Figure 18 : Nombre de sujets exposés à un risque de chute en raison de la prise de médicament favorisant

4.3.4. Synthèse

	Services de MCO	Services de gériatrie
Nombre de dossiers total	141	279
Donnée clinico-biologique :		
• Évaluation de l'ionogramme	136 (96.5%)	183 (67.3%)
• Évaluation de la fonction rénale	133 (94.3%)	173 (64%)
• Évaluation du statut nutritionnelle		
○ Poids	37 (26.2%)	105 (37.6%)
○ Albumine	22 (15.6%)	161 (57.7%)
Médicament inapproprié (MI)		
• Nb total patient avec au moins un MI (%)	81 (57%)	187 (67%)
• Nb MISA (%)	93 (64.1%)	241 (68.6%)
○ Anticholinergiques	34 (36.6%)	68 (28.2%)
○ Benzodiazépines ou apparentés	28 (30.1%)	77 (32%)
○ Aspirine à dose antiagrégante ou AINS	15 (16.1%)	73 (30.3%)
• Nb MIPSAs (%)	52 (35.9%)	110 (31.3%)
○ Démence	16 (31%)	53 (48%)
○ Troubles électrolytiques	32 (62%)	49 (44%)
○ Autres	4 (8%)	8 (8%)

5. Discussion

La prescription médicamenteuse chez la personne âgée est un exercice difficile en raison des caractéristiques de cette tranche d'âge. Les prescripteurs doivent en effet tenir compte de la fragilité de leur patientèle mais aussi des modifications physiopathologiques influençant les paramètres pharmacologiques des médicaments. Par conséquent, des prescriptions médicamenteuses inappropriées sont toujours observées au sein des établissements de santé. Divers facteurs peuvent favoriser l'émergence de ces prescriptions inappropriées comme la diversité des pratiques médicales ou encore un manque de formation relative aux effets indésirables médicamenteux dans cette population. Etant donné les conséquences de la iatrogénie chez les sujets âgés, et la méconnaissance sur les pratiques de nos prescripteurs, il a été décidé conjointement avec le service qualité, les gériatres et les pharmaciens de mettre en place ce travail. Il constitue une approche singulière puisque nous nous sommes intéressés parallèlement aux prescriptions inappropriées, au suivi biologique et anthropométrique des sujets inclus. En effet, toute altération de l'état général chez le sujet âgé accroît le risque iatrogénique (l'hypoalbuminémie résiduelle à la dénutrition, l'insuffisance rénale ...). De plus, la dénutrition tout comme les désordres électrolytiques sont relativement fréquents chez les personnes âgées et leurs répercussions cliniques ne sont pas négligeables. De même, certaines thérapeutiques peuvent favoriser la survenue d'une dénutrition ou d'un désordre électrolytique.

5.1. Données biologiques et anthropométriques

Entre les deux grands secteurs étudiés (MCO - Prescription par médecin autre qu'un gériatre et Services de gériatrie – Prise en charge par médecin formé à la gériatrie), on observe d'importante disparité quant à l'évaluation biologique et anthropométrique.

Notre investigation, révèle que malgré des pratiques sensiblement meilleures au niveau des services de gériatrie vis-à-vis des services MCO, l'état nutritionnel, est insuffisamment évalué dans notre établissement (33 % des patients de MCO contre 80 % en service gériatrique ont eu une évaluation du poids, ou de l'albuminémie). Etant donné l'impact négatif de la dénutrition en termes de mortalité et de morbidité et la fréquence de celle-ci sur ce terrain, il est important d'alerter, de former les soignants quant aux bonnes pratiques relatives au contrôle diagnostique de la dénutrition. Pour rappel, d'après les recommandations de l'HAS, la dénutrition doit être dépistée lors de chaque hospitalisation et une fois par mois en institution [62].

Outre la dénutrition, nous nous sommes également intéressés au suivi de l'ionogramme et de la fonction rénale. Pour ces deux items, notre investigation met en évidence des résultats moins satisfaisants au niveau des services de gériatrie qu'en MCO. Toutefois, pour l'évaluation du ionogramme, il convient de souligner des différences selon les services en gériatrie: ainsi, alors qu'au niveau des SSR, de l'USLD et des CSG la prise en charge est plutôt satisfaisante, des efforts sont à faire au niveau des EHPAD. En effet uniquement 58% des patients d'EHPAD ont un ionogramme de moins de trois mois bien que 80% de ces sujets soient traités par des médications connues pour interférer sur le bilan biologique. En MCO, les résultats sont plutôt satisfaisants (seuls 5% des patients n'ont eu aucune évaluation du ionogramme ou de la fonction rénale). Résultats à rapprocher à un turn-over de patients plus important et à la réalisation de ces bilans systématiquement à l'entrée.

5.2. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé

Notre étude s'est principalement focalisée sur les médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre ou non d'une pathologie. Elle a retrouvé une consommation importante de médicaments, puisque plus de 47% des patients des services de gériatrie consomment plus de dix médicaments par jour. Cette poly-médication accroît particulièrement le risque iatrogénique. En moyenne, les sujets étudiés consomment 9.5 médicaments par jour (IC 95% : 9.05- 9.95). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans le cadre d'une autre étude conduite en 2011 en France [83].

En plus, d'une polymédication (94 % des sujets inclus au sein des services assurant une prise en charge gériatrique prennent plus de cinq médicaments par jour) notre étude a retrouvé un taux de prescriptions potentiellement inappropriées relativement élevé (64.7%). Ces prescriptions inappropriées ont été principalement retrouvées au sein des services de gériatrie (68% contre 57 % en MCO). Cependant, il convient de modérer ce résultat puisque les personnes accueillies dans les services de gériatrie souffrent le plus souvent de pathologies lourdes telles que les atteintes neuro-dégénératives, les pathologies cardio-respiratoires, ou les affections tumorales ...

Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la littérature [84-31], où les taux de prescriptions potentiellement inappropriées varient de 32.6% à 53%. Toutefois, nos critères diffèrent de ceux de la littérature puisque nous avons pris en compte en plus des critères habituels (Laroche, Beers..), la présence d'un désordre électrolytique avec la prise concomitante d'un médicament interférant avec le bilan biologique en l'absence de traitement correcteur.

Si nous excluons ces critères pour se rapprocher des critères retenus dans la littérature, le taux de prescriptions inappropriées chute à 56.66% (61.65% au sein des services de gériatrie et 46.81% en MCO).

5.2.1. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé indépendamment de toute pathologie = MISA

En ce qui concerne, les MISA, trois grands groupes thérapeutiques représentent plus de 88% des prescriptions inappropriées retrouvées lors de notre étude. Il s'agit des médicaments anticholinergiques, des benzodiazépines et apparentés et de l'aspirine.

5.2.1.1. Les médicaments anticholinergiques

Approximativement, 24 % des sujets de plus de 80 ans (en MCO tout comme au sein des services de gériatrie), consomment des médicaments aux propriétés anticholinergiques fortes au moment de notre étude. Ce taux est similaire à celui observé dans la littérature [84-31], puisque entre 10% et 24 % des sujets sont traités selon ces études par des molécules anticholinergiques fortes. Toutefois, malgré leurs nombreux effets indésirables, le recours à certaines de ces molécules est parfois nécessaire, comme l'ipratropium dans le traitement de la BPCO. En revanche, l'utilisation d'autres molécules à effet anticholinergiques tel que les antidépresseurs tricycliques, le néfopam, les antihistaminiques H1, ou encore les antispasmodiques est plus controversée. Ces molécules représentent néanmoins, plus de 76 % des molécules anticholinergiques fortes utilisées dans le cadre de ce travail.

Les deux grands secteurs étudiés, utilisent dans la même proportion des molécules anticholinergiques chez le sujet âgé. Toutefois, nous constatons des divergences quant aux classes thérapeutiques utilisées.

Ce travail met en évidence, l'utilisation fréquente du néfopam ou des antihistaminiques H1 en MCO. En gériatrie, les prescripteurs utilisent également souvent les antihistaminiques H1 mais également des molécules peu utilisées en MCO à savoir l'ipratropium, les antispasmodiques et les antidépresseurs tricycliques.

En définitive, 11.4% des sujets inclus présents au niveau des services de MCO lors de notre étude sont traités par du néfopam contre 2.8 % en gériatrie. Ces données sont comparables à celles obtenues dans une publication ciblant les prescriptions de cette molécule [85].

Le néfopam est un antalgique de palier 2 dont l'utilisation doit être limitée au traitement des douleurs aiguës (risque de dépendance notamment lors de traitement prolongé). Cette molécule peut s'avérer intéressante dans certaines situations cliniques :

- Épargne morphinique
- Contre-indication au paracétamol
- Contre-indication ou mauvaise tolérance au tramadol

Néanmoins, l'utilisation de cette molécule doit être restreinte chez les sujets âgés en raison d'une vulnérabilité accrue. En effet le néfopam expose à des effets secondaires atropiniques, des convulsions, des troubles hépatiques et même des dépendances [86].

Au niveau du CHI, les prescriptions de néfopam émanent principalement de l'équipe mobile antidouleur. Une sensibilisation de cette équipe afin d'informer les prescripteurs et d'adopter les recommandations de bon usage du néfopam est planifiée. A ce titre, une modification du protocole de prise en charge de la douleur du CLUD est prévue.

L'Atarax® est un antihistaminique H1 fréquemment utilisé chez les sujets âgés, il est moins anxiolytique que les benzodiazépines mais il n'expose pas à un risque de dépendance. Cependant il a un effet sédatif marqué et il a des propriétés anticholinergiques fortes. C'est pourquoi son utilisation est déconseillée en gériatrie. Il en est de même pour le Théralène® également fréquemment utilisé chez la personne âgée. Pour le traitement des réactions allergiques, il convient de privilégier la cétirizine et pour l'anxiété il est préférable d'utiliser des benzodiazépines à demi-vie courte et à faible posologie ayant une action plus marquée en limitant la durée du traitement à 12 semaines. Quant au traitement des insomnies, les tisanes seraient à privilégier ou à défaut des benzodiazépines à demi-vie courte et à faible posologie [82].

L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique à courte durée d'action par voie inhalée, qui possède un potentiel anticholinergique élevé. Il expose ainsi les sujets à de nombreux effets indésirables anticholinergiques. Néanmoins, celui-ci est une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement de la BPCO; 5 % des sujets présents au moment de notre étude au sein des services de gériatrie sont traités par l'ipratropium.

Pour les antispasmodiques anticholinergiques, le trospium Ceris®, est celui qui a la meilleure tolérance chez le sujet âgé en raison de son faible passage de la barrière hémato-encéphalique. C'est pourquoi son utilisation est à privilégier dans cette tranche d'âge [87-88]. Au centre hospitalier Eure-Seine, on ne retrouve que rarement des prescriptions de Ceris®, bien que cette

molécule soit référencée au livret thérapeutique. A l'inverse des prescriptions d'oxybutynine sont trop souvent rencontrées. Une information des prescripteurs sur la tolérance de ces deux molécules sur ce terrain est souhaitable.

Quant à l'utilisation des antidépresseurs tricycliques, il convient d'en réserver l'utilisation au traitement des dépressions résistantes aux autres traitements médicamenteux en raison de leur effet anticholinergique élevé. Sur ce terrain les molécules préconisées sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, citalopram, escitalopram) compte tenu de leur meilleure tolérance [53]. Dans notre cas il est délicat de juger ou non de la pertinence de ces traitements en l'absence de connaissance de la situation clinique.

En définitive, il est souhaitable pour les molécules anticholinergiques de cibler nos actions correctives sur le bon usage du néfopam, des antispasmodiques anticholinergiques et des antihistaminiques H1 (dont l'Atarax®).

5.2.1.2. Les benzodiazépines ou apparentés

Nous nous sommes également intéressés aux prescriptions de benzodiazépine, qui exposent à de nombreux risques notamment chez les personnes âgées. Il en ressort une utilisation fréquente de ces molécules puisque 27.6 % des sujets admis en service de gériatrie prennent des benzodiazépines à des doses supérieures aux recommandations ou des benzodiazépines à demi-vie longue contre 20 % en MCO.

Nous avons également observé des prescriptions concomitantes de deux ou plus benzodiazépines ou assimilés, association à proscrire en raison du risque de majoration des effets indésirables et d'une absence d'amélioration de l'efficacité.

En définitive, une fréquente consommation et de nombreux mésusages liés à l'utilisation des benzodiazépines ou des molécules assimilées ont été constatés lors ce travail.

Il apparait donc nécessaire de sensibiliser les prescripteurs au bon usage des benzodiazépines sur ce terrain et à la prise en charge de l'anxiété et/ou de l'insomnie en gériatrie. En effet, notre investigation révèle que les benzodiazépines sont principalement utilisées dans le traitement de l'insomnie dans notre structure. Il apparait donc souhaitable d'améliorer la prise en charge globale des insomnies au sein du CH Eure-Seine (du diagnostic à la mise en place d'un traitement). Etant donné les résultats satisfaisants d'étude démontrant l'effet bénéfique de l'utilisation de tisane en gériatrie, nous nous en inspirerons pour réaliser éventuellement une investigation dans notre établissement.

De même, il est souhaitable de rappeler au prescripteur que dans le traitement de l'anxiété chronique, l'utilisation chez le sujet âgé d'un traitement par antidépresseur est à privilégier.

5.2.1.3. L'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire et les AINS

Quant à ces molécules au sein des deux grands secteurs étudiés, nous déplorons l'utilisation trop fréquente de ces molécules sans co-prescription d'un IPP ou anti-H2, bien que sur ce terrain l'association d'un IPP ou d'un anti-H2 est préconisée vu que l'âge constitue un facteur de risque d'hémorragie digestive sous AINS comme sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire.

De même, l'aspirine est utilisée de façon trop fréquente à dose supérieure à 150 mg par jour dans les deux secteurs.

5.2.1.4. Les autres classes thérapeutiques

En ce qui concerne les autres molécules étudiées (la digoxine, les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie longue, les antiagrégants plaquettaires, les antiarythmiques, les antihistaminiques H2, les inhibiteurs calciques, le Baclofène®, la Furadantine®, les associations d'anticholinestérasiques avec une molécule anticholinergique), peu de mésusages ont été observés. Nous pouvons donc en déduire qu'au niveau du centre hospitalier Eure-Seine, ces molécules en dehors de quelque cas particulier sont correctement prescrites. En effet, à titre d'exemple les quelques prescriptions de baclofène observés correspondent à des reconductions d'un traitement habituel, pour lesquelles une résurgence des symptômes est observée en cas d'interruption de ce traitement.

Toutefois, il aurait peut-être été souhaitable d'étendre notre étude en incluant les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie intermédiaire.

5.3.1. Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé dans le cadre d'une pathologie = MIPS A

Nous avons également retrouvé une consommation relativement importante de médicaments à risque confusogène (benzodiazépines, médicaments anticholinergiques ou neuroleptiques en dehors du Risperdal® et du Zyprexa®) chez les sujets souffrant de démences. Comme nous l'avons décrit précédemment l'utilisation de ces molécules n'est pas recommandée dans cette population en raison du risque d'aggravation des fonctions cognitives et de surmortalité.

Environ 45% des médicaments inappropriés dans le cadre d'une démence sont liés à l'usage de benzodiazépine au sein des deux secteurs.

En MCO, les médecins ont principalement recours à des benzodiazépines à fortes posologies ou à longue demi-vie dans le cadre d'une démence (prescription quatre fois plus fréquente pour les benzodiazépines à forte posologie et deux fois plus fréquente pour les molécules à demi-vie longue que les prescriptions de benzodiazépine conforme aux recommandations). Ce qui nous conforte dans la nécessité de mettre en place des actions de sensibilisation sur l'utilisation des benzodiazépines. A l'inverse au sein des services de gériatrie, les prescriptions de benzodiazépine à demi-vie courte et à posologie conforme aux recommandations prédominent (prescriptions presque trois fois plus fréquentes que les benzodiazépines à forte posologie et plus de sept fois plus fréquentes que les molécules à demi-vie longue).

Pour les autres classes thérapeutiques inappropriées en cas de démence, la répartition n'est pas homogène entre les deux secteurs étudiés. Ainsi en MCO, le néfopam et les antihistaminiques H1 représentent respectivement 25% des médicaments inappropriés en cas de démence bien qu'il existe des alternatives dépourvues d'effet anticholinergique pour chacune d'entre elle. A l'inverse au sein des services assurant une prise en charge gériatrique, les neuroleptiques et notamment le tiapridal prédomine.

Ces principales différences observées au sein de la répartition des MIPSAs, sont probablement à rapprocher du terrain. En effet, au sein des services gériatriques et notamment des EHPAD (77 % des sujets des services gériatriques sont institutionnalisés), la prévalence et la sévérité des pathologies démentielles dans ces services sont plus élevées que chez les sujets hospitalisés.

Nous estimons que 65 à 88% des sujets âgés atteints de la maladie d'Alzheimer vivent à domicile. Avec l'évolution de la démence, la probabilité d'institutionnalisation s'accroît. Ainsi seulement, 41 % des sujets avec au moins une incapacité vivent à domicile. Au sein des EHPAD, 70 % des résidents sont déments [89].

En définitive, concernant les médicaments confusiogènes prescrits dans le cadre d'une démence, nous constatons de plus importants mésusages en MCO. En effet, la majorité des benzodiazépines prescrites en cas de démence sont des molécules à longue demi-vie ou à posologie élevée (supérieure aux recommandations). Quant aux autres thérapeutiques inappropriées prescrites en cas de démence, des alternatives dépourvues d'effet anticholinergique sont disponibles (et donc n'ayant pas de restriction d'utilisation sur ce terrain). En effet, en cas de démence avec des troubles anxieux intercurrents, la prise en charge recommandée repose sur la prescription sur une durée courte (limité à la crise) d'une

benzodiazépine à demi-vie courte et à faible posologie telle que l'oxazépam puis en cas d'anxiété chronique sur la prescription d'un IRSS [90].

Au sein des services de gériatrie, il est délicat de juger de la pertinence ou non des traitements par des benzodiazépines: en effet dans certains cas d'anxiété sévère ou invalidante (+/- agitation), la prescription de ces thérapeutiques est envisageable. Toutefois ces dernières doivent être utilisées sur une courte durée à faible posologie et il convient de privilégier les molécules à faible demi-vie. Ainsi, 33% des prescriptions de benzodiazépine sur ce terrain ne sont pas conformes aux recommandations (posologie élevée ou demi-vie longue) au sein de ces services.

De même, pour les neuroleptiques, prescrits sur ce terrain principalement au sein des services de gériatrie, il est difficile de blâmer leur utilisation. En effet, dans certains cas d'agitation sévère avec des troubles productifs (hallucinations, délire), les prescripteurs peuvent être amenés à prescrire ces molécules. Toutefois les recommandations de l'HAS, conseillent d'avoir recours préférentiellement au Risperdal® ou au Zyprexa® (les deux molécules les plus étudiées en cas de démence) [91]. Or, dans le cadre de notre étude la molécule la plus prescrite est le tiapridal. Pour rappel, bien que son utilisation soit fréquente en gériatrie, en raison de son absence de métabolite actif, de sa demi-vie courte (3h), de ses multiples formes galéniques et de son profil sédatif, nous ne disposons pas de données suffisantes pour le recommander en cas de démence [92]. Il convient donc de revoir les pratiques au sein de l'établissement.

Concernant les autres MIPSAs, notamment pour les troubles électrolytiques en l'absence de traitement correcteur, ils sont retrouvés plus fréquemment en MCO qu'en gériatrie. Mais ce résultat est biaisé puisque d'importantes disparités sont observées entre les deux secteurs quant à l'évaluation de l'ionogramme. En effet moins de 4 % des patients en MCO sont dépourvus de ionogramme contre 32 % en gériatrie. Toutefois, ce résultat pourrait être à rapprocher à la plus grande fréquence des troubles électrolytiques dans les services d'hospitalisation comparativement aux EHPAD ou aux services de gériatrie. En effet en MCO, les patients sont le plus souvent admis secondairement à une défaillance aigue.

Quant aux médicaments pourvoyeurs de chute, ils sont communément prescrits dans notre établissement. Toutefois il est prouvé que le principal facteur de risque de chute est la polypharmacie chez le sujet âgé. C'est donc sur ce facteur qu'il convient d'agir. D'autre part, il est important d'être vigilant quant à l'horaire d'administration des médicaments notamment pour les diurétiques ou les laxatifs afin de limiter les coupures du cycle de sommeil [93].

5.4. Limite de l'étude

Ce travail présente quelques limites qu'il convient de soulever. Tout d'abord, l'âge retenu pour les patients inclus ne tient pas compte des définitions en vigueur relatives aux personnes âgées. De même, nous avons considéré un bilan biologique absent dès lors que sa date remontait à plus de trois mois. Ce choix arbitraire est lié à l'absence de recommandation claire, notamment en gériatrie. Par ailleurs, nous aurions dû prendre en compte la présence dans la grille d'évaluation de la prescription concomitante de deux molécules de la même classe thérapeutique. Nous aurions également pu nous intéresser en parallèle aux interactions médicamenteuses, au suivi des traitements anticoagulants ou à l'adaptation posologique des médicaments en cas de défaillance rénale.

5.5. Perspective

Cette étude qui aborde des thématiques émergentes est une première au centre hospitalier Eure-Seine. Il pourrait être intéressant de compléter cette analyse par une nouvelle étude sur les prescriptions inappropriées afin d'évaluer la portée de nos actions sur la pratique clinique et si-besoin de réajuster nos mesures correctives. Il serait souhaitable qu'au sein de cette étude, les doublons de prescriptions, les interactions médicamenteuses et l'adaptation posologique des médicaments en cas de défaillance rénale soient analysés.

5.6. Retentissement des résultats de notre étude au sein de l'établissement

Les retombées de notre travail sont diverses et concernent notamment une cartographie des différentes pratiques de prescriptions actuellement existantes dans notre établissement. Le ciblage des médicaments devant faire l'objet d'une attention particulière dans la prise en charge thérapeutique en gériatrie qui en découle, a conduit à la mise en place d'un guide de prescription spécifique au sujet âgé à destination de tous les prescripteurs de l'établissement: internes, praticiens, gériatres. Ainsi qu'à l'organisation d'une journée médicale dédiée à la gériatrie. L'objectif de ces deux actions correctives étant commun, à savoir alerter et sensibiliser les prescripteurs sur les particularités de la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées. Cette investigation a également mis en exergue le manque de collaboration entre les pharmaciens et les médecins sur l'établissement. Ce qui en d'autre terme, nous a informé sur le besoin réel en particulier pour les sujets âgés de validation pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses dans notre centre hospitalier. Par conséquent, il a été décidé de mettre en place une validation pharmaceutique sur l'établissement aussi bien pour les sujets

âgés hospitalisés que institutionnalisés, notamment pour les services hébergeant des personnes âgées malgré l'absence de déploiement de la prescription informatisée dans tous les services. Afin de limiter certaines dérives notamment en ce qui concerne l'usage des benzodiazépines, une réflexion est actuellement en cours, sur la place des tisanes dans la prise en charge de l'insomnie chez le sujet âgé, en particulier en EHPAD. De même, pour le néfopam, une révision de l'ensemble des protocoles de prise en charge de la douleur chez le sujet âgé du CLUD est en cours sur l'établissement.

Conformément à la réglementation en vigueur, et aux données de la littérature, notre travail présente les classes thérapeutiques potentiellement à risque dans le grand âge. Associé à une démarche de conciliation médicamenteuse déjà entreprise depuis quelques mois au sein de notre établissement, il contribue efficacement à améliorer la qualité, la sécurité et le bon usage du médicament.

V. Conclusion

La iatrogénie médicamenteuse est relativement fréquente en gériatrie. Bien que son origine soit plurifactorielle, l'implication des prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la survenue de ces accidents iatrogéniques est de plus en plus décrite. La prévention de la iatrogénie médicamenteuse et l'amélioration de la qualité des prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée sont des enjeux de santé publique très médiatisés. Dans ce contexte, une étude a été conduite sur les prescriptions médicamenteuses de la personne âgée au sein de notre établissement afin de procéder à un état des lieux en MCO et au sein des services assurant une prise en charge gériatrique.

Nous avons pu constater une consommation non négligeable sur l'établissement de médicament potentiellement inapproprié chez les sujets âgés notamment au sein des services de gériatrie où 68% des prescriptions comportent au moins un médicament inapproprié contre 57% en MCO. Ces prescriptions à risques sont plus nombreuses dans le cadre de notre étude, au sein des services de gériatrie. En effet, les sujets admis dans ces services souffrent plus fréquemment de pathologies sévères. Les principales classes thérapeutiques inappropriées retrouvées lors de notre étude, sont les médicaments anticholinergiques, les benzodiazépines ou encore l'aspirine. Pour les médicaments inappropriés dans le cadre d'une pathologie, selon les deux secteurs nous observons quelques variations quant au type de médicament impliqué. Néanmoins, au sein des deux secteurs les principaux MIPSAs retrouvés sont liés principalement aux désordres électrolytiques observés chez le sujet âgé, notamment l'hyponatrémie (MCO) et l'hyperkaliémie (services gériatriques) et à la démence. Il persiste une différence significative entre les deux grands secteurs étudiés quant aux MIPSAs qui sont plus fortement utilisés en gériatrie qu'en MCO. Pour les MIPSAs, globalement ils sont retrouvés à la même fréquence au sein des deux grands secteurs. Toutefois, dans le cadre de la démence, les benzodiazépines sont plus souvent utilisées à posologie conforme aux recommandations en gériatrie. En définitive, à l'issue de cette étude nous pouvons en déduire que les prescriptions inappropriées trop fréquentes dans notre établissement quelque soit le secteur. En conséquence, la mise en œuvre d'actions correctives est nécessaire afin d'améliorer la qualité des prescriptions chez le sujet âgé.

Bibliographie

- [1] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, *Legifrance*.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>, consulté le 09/01/2015
- [2] Haute Autorité de Santé. *Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé*. Manuel de Certification 2009; Chap2, Réf 20.Critère 20b:58
- [3] Académie Nationale de Médecine. *Rôle des Pharmaciens dans les EHPAD*. 2009
- [4] Bouvenot G, Doucet J, Tillement J-P, Sassard J, Montastruc JL, Juillet Y, et al. Académie Nationale de Médecine. *La prescription des médicaments chez la personne âgée*, juin 2012
- [5] Pirou D, Poullain N, Rochelle S. INSEE. La vie en communauté : 1,6 million de personnes en France.
http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1434, consulté le 20/05/15
- [6] Lecroart A, Froment O, Marbot C, Roy D. Projection des populations âgées dépendantes. DOSSIERS solidarité et santé. Septembre 2013, 43:26-27.
<http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ministere/Drees/DossiersSolidariteSante/2013/43/article43.pdf>, consulté le 08/02/2015
- [7] Perrin-haynes J. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées - Activité, personnel et clientèle au 31 décembre 2007, Série Statistiques N° 142, février 2010
<http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriestat142-2.pdf>, consulté le 09/03/2015
- [8] Haute Autorité de Santé. *Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires*. Note méthodologique et de synthèse documentaire. Paris: HAS – Mars 2015.
- [9] Lequeux. Repérage et évaluation de la fragilité du patient âgé (2013).
<http://www.urpsmlpaysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Fragilité%20personne%20agée/Dossier%20documentaire.pdf>, consulté le 02/03/2015
- [10] Bocognano A, Dumesnil S, Frérot L, Le Fur P, Sermet C. Santé, soins et protection sociale, Enquête sur la santé et la protection sociale en France, 1999
<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports1999/rap1282.pdf>, consulté le 27/04/2015
- [11] Célant N, Guillaume S, Rochereau T. Enquête sur la santé et la protection sociale 2012
www.irdes.fr/recherche/rapports/556-enquete-sur-la-sante-et-la-protection-sociale-2012.pdf, consulté le 07/03/2015
- [12] IMS Health – calcul Drees, DRESS ; Le marché du médicament dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. Etudes et Résultats, 502, 2006 : 7

- [13] IPSOS Santé, Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance : synthèse générale. Février 2005
- [14] Marquet T, Deguines C, Juillet Y. (2006). Le bon usage du médicament chez le sujet âgé de 80 ans et plus. *Thérapie*, 60(4):367-71.
- [15] CREDES. Relation consommation médicamenteuse et nombre de maladies, Enquête ESPS 2000
- [16] Puisieux F. *Gériatrie, le livre de l'interne*. Éditions Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012
- [17] Extrait du rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale (octobre 2012) : 10.3. La consommation médicamenteuse en ville chez les personnes âgées
- [18] La politique du médicament en EHPAD, Rapport remis par Philippe VERGER, décembre 2013
- [19] Bergeron J, Mallet L. (2008) Principes d'évaluations de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient, *Pharmactuel* : 41(1)
- [20] Mahé I. (2004). Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en médecine. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 16(7),339-45.
- [21] Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. (2013). Pharmacologie clinique et vieillissement. *Médicaments Pers Âgées*, 42(2):171-180.
- [22] Couture JA, Côté M. (2009). La polypharmacie chez les personnes âgées. *Médecin Québec*, 44(1):45–50.
- [23] Trinh-Duc A, Doucet J, Bannwarth B, Trombert-Paviot B, Carpentier F, Bouget J. et al. (2007). Admissions des sujets âgés aux Services d'Accueil des Urgences pour effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*, 62:437-441
- [24] Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329(7456):15-9.
- [25] Attard N, Ciais V, Nouvellet S, Miranda MF, Quenee V, Alazia M. Les urgences médicamenteuses et iatrogènes. Conférence d'actualisation, Médecine d'urgence, 41e congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris
- [26] Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. (2008). Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older people in the United States. *JAMA*, 300(24):2867-2878
- [27] Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, Lee YT, Lee HC, et al. (2013). The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM*, 106:1009-1015

- [28] Rochon PA, Gurwitz JH. (1997). Optimising drug treatment for elderly people : the prescribing cascade. *BMJ* 315:1096-1099
- [29] Alvino S. (2014) Elderly Representation in Clinical Trials: Not a Gray Area. *InVentiv Health Clinical*
- [30] Ankri J. (1999) Risque iatrogène et population âgée, actualité et dossier en santé publique, 27 : 41-43
- [31] Burger A, Mecili M, Vogel T, Andrès E, et al. (2011). Médicaments et classes thérapeutiques à risque iatrogène : études de données françaises et américaines. *Médecine thérapeutique*, 17(4):283-293.
- [32] Piau A. (2010). Comment mieux prescrire chez la personne âgée fragile ?, *Annales de gerontologie*, 3(3)
- [33] Ankri J. (2002). Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et société*. 4(103):93-106
- [34] Haute Autorité de Santé. *Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance*, S. Legrain. (2005)
- [35] Andro M, Estivin S, Gentric A. (2012) Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Revue de médecine interne*, 33(3):122-127.
- [36] Pepersack T. (2013). La prescription inappropriée en gériatrie. *Rev Med Brux*, 34:295-300
- [37] Alfouetteau S, Laroche ML, Merle L, Chames JP. (2013) Les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie, *Actualité pharmaceutique* 34(4):295-300
- [38] Beers MH. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*, 157(14):1531-6.
- [39] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. (2003). Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*, 163(22):2716-2724.
- [40] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: (2012). American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 60:616-631
- [41] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. (1997). Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*, 156(3):385-91
- [42] Laroche ML, Chames JP, Merle L. (2007). Potentially inappropriate medications in the

elderly : a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*, 63(8):725-731

[43] Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. (2009). Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Int*, 30(7):592-601

[44] OMEDIT Centre. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée. Version juin 2014 http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Livret-geriatrique_OMeDIT-Centre.pdf

[45] OMEDIT Basse-Normandie. Liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD

www.omedit-basse-normandie.fr/gallery_files/site/1533/1534/.../5382.pdf, consulté le 12/11/2014

[46] Doucet J. et al. (1999) les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La presse médicale*, 28 (32) :1789-1793

[47] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D.(2011). Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*, 171(11):1013-1019.

[48] Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf, consulté le 04/04/2015

[49] Verny M. (2011) Circonstances d'hospitalisation des patients âgés atteints de maladie d'Alzheimer, *La revue de médecine interne*, 32(1) :14-16

[50] Pariel-Madjlessi S, Opéron C, Péquignot R, Konrat C, Léonardelli S, Belmin J. (2007) Syndromes démentiels du sujet âgé : démarches diagnostiques. *La Presse Médicale*, 36(10) :1442-1452

[51] Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé (PMSA) : Les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie, IPC AMI n°1 : *Neuroleptique chez le malade Alzheimer*, Janvier 2012

[52] Lebert F, Robert P, Rigaud AS. (2000). Prise en charge des troubles du comportement dans les démences, *Revue Neurologique*, 156(8-9) :767

[53] Pancrazi MP, Le sujet âgé et les psychotropes, *L'information psychiatrique* 2010/1 (86)

[54] Bruchez M. (2010). De la perte d'autonomie à la dysautonomie : médicaments anticholinergiques en gériatrie, *Rev Med Suisse*, 270:2146-2149

[55] Corpus de Gériatrie. Les Chutes. Janvier 2000.

[56] Haute Autorité de Santé. *Recommandation de bonnes pratiques professionnelles: Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées*, Avril 2009

- [57] Société française de documentation et de recherche en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique: Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Novembre 2005
- [58] Clement JP, *Psychiatrie de la personne âgée*, médecine sciences flammariion, 2009
- [59] Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé, Guide de nutrition pour les aidants des personnes âgées.
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/959.pdf>, consulté le 24/04/15
- [60] Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M. (2004). Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. *Ann Biol Clin*, 62 : 395-403.
- [61] ANAES : Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés, sept 2003
- [62] Haute Autorité de Santé. *Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée*. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: HAS – Avril 2007.
- [63] Fumeaux Z. Hyponatrémie : approche diagnostique et thérapeutique en ambulatoire, *Revue Médicale Suisse*, 2435
- [64] Katerinis I, Fumeaux Z. Hypokaliémie : diagnostic et prise en charge *Revue Médicale Suisse* n°3101
- [65] Fumeaux Z. (2007) Hyperkaliémie, *Revue Médicale Suisse*, 101
- [66] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB. (2015) Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia. A Prospective Cohort Study Alzheimer's Society. *JAMA Internal Medicine*, 175(3):401-7
- [67] Ray PG, Meador KJ, Loring DW, Zamrini EW, Yang XH, Buccafusco JJ. (1992) Central anticholinergic hypersensitivity in aging. *J Geriatry Psychiatry Neurol*, 5: 72–7
- [68] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*, 59(2):143–151.
- [69] Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. (2013). Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 69(7):1485-1496.
- [70] Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T. (2013). Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 75(3):842-849.

- [71] Mebarki S, Trivalle C. (2012). Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments, *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 12(69):131-138.
- [72] Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse JL. (2008) Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance, *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 8(46) :9-16
- [73] AFSSAPS. *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France*, janv 2012
- [74] Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé : les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie, IPC ami n° 3 : *Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé*. HAS janv. 2012
- [75] Endo H, Hosono K, Higurashi T, Sakai E, Iida H, Sakamoto Y, et al. (2011). Quantitative analysis of low-dose aspirin-associated small bowel injury using a capsule endoscopy scoring index. *Dig Endosc*, 23(1):56-61
- [76] Bhatt D, Scheiman J, Abraham N, Antman E, Chan F, Furberg C, et al, (2008). ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*, 103(11): 2890-2907.
- [77] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. (2005) Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 95 : 1218-22.
- [78] Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 324: 71-86
- [79] Seronde MF. Besançon-cardio.org (département de cardiologie du CHU de Besançon)- Les diurétiques.
<http://www.besancon-cardio.org/cours/63-diuretic.php#03>, consulté le 2 février 2015
- [80] Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. (2007). Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc*, 55(2):373-382.
- [81] Blain H, Blain A, Tréchet P, Jeandel C. (2000) Rôle des médicaments dans les chutes des sujets âgés. *la presse médicale*, 12:673-680
- [82] Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann P. (2015) The EU(7)-PIM list : a list of potentially inappropriate medications for older people consented by expert from seven Europeans countries. *Eur J Clin Pharmacol*, 71 :861-875
- [83] Saint-Jean O, Lenain E, Huon J, et al. (2013) Analyse quantitative et qualitative des consommations de médicaments des Français âgés en 2011. – JASFGG. Paris

- [84] Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. (2014). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*, 10:165
- [85] M. Salles, F. Viguiier, S. Perrot, Raffin J, Chevallier A, Maire A, et al. (2014). Audit de prescription du néfopam dans les hôpitaux universitaires Paris-centre, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 49(4) :328
- [86] *Prescrire*, février 2013, 324, 738-739
- [87] Kerdraon J, Robain G, Jeandel C, Mongiat Artus P, Gamé X, Fatton B et al. (2014). Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. Revue de la littérature, *Prog Urol*, 24(11):672-681.
- [88] Qarro A, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. (2014). Anticholinergiques et hyperactivité vésicale, *Can Urol Assoc J*, 8(1-2): E36–E43.
- [89] Direction Générale de la Santé. France-Alzheimer, Association Francophone des Droits de l'Homme Âgé (AFDHA) –Alzheimer l'éthique en question
- [90] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonnes pratiques professionnelles : *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge*. Décembre 2011
- [91] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonnes pratiques professionnelles : *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs*. mai 2009
- [92] Maheut-Bosser A, Du bon usage des neuroleptiques chez le sujet âgé, gériatrie table ronde Les entretiens de Bichat 29 sept 2011.
- [93] Soins de santé plus sécuritaires maintenant, Prévention des chutes et des blessures causées par les chutes.
<http://jgh.ca/uploads/campagnequebecoise/MesureII/Marjorie%20Jeune/Chutes/Chutes%20-%20Trousse%20En%20avant.pdf>, consulté le 17/05/2015

- Anti-hypertenseur à action centrale : Aldomet, Catapressan, Physiotens, Hyperium
- Inhibiteur calcique à libération immédiate: Adalate, Loxen 20 mg
- Cardiotonique : Digoxine >0.125mg ou conc >1.2ng/ml
- Antiarythmiques : Rythmodan, Isorythm
- Antiagrégant plaquettaire : Ticlid, Persantine, Cleridium, Asasantine
- Anti H2 : Tagamet
- Anti infectieux : Furadantine
- Sulfamides hypoglycémiants à ½ vie longue : Ozidia
- Relaxant musculaire : Baclofène, Lumirelax

ASSOCIATION D'UNE PATHOLOGIE ET DE MEDICAMENTS INAPROPRIES

- Hypertrophie prostate et médicaments anticholinergiques
- Glaucome par fermeture d'angle et médicaments anticholinergiques
- Incontinence urinaire : Eupressyl, Alpress/Minipress
- Rétention urinaire et médicaments anticholinergiques
- Démence : médicaments anticholinergiques, neuroleptiques (sauf Zyprexa et Risperdal), BZD et apparentés
- Insuffisance respiratoire (Asthme, BPCO) : B bloquant non cardiosélectif (Avlocardyl, Corgard, Visken, Kredex, Trandate, Sotalex)
- Constipation chronique : antihypertenseur à action centrale
- Hyponatrémie (en dehors de tout traitement de correction) et : Lasilix, Burinex, Aldactone, préparation colique, Esidrex, IRSS (Prozac, Floxyfral, Seropram, Seroplex Deroxat, Zoloft) IRSNA (Effexor, Cymbalta, Ixel) Carbamazépine, acide valproïque, Lamictal, Trileptal, Abilify, IEC, Sartans, IPP, Bactrim
- Hypokaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Lasilix, Burinex, Esidrex, Diamox, Corticoïde, insulines, B2 stimulants, laxatifs stimulants, Fungizone, Carbamazépine, Penicilline G
- Hyperkaliémie (en dehors de tout traitement de correction) et Aldactone, Soludactone, Inspra, IEC, Sartans, Rasilez, Digoxine, B bloquants, héparine, EPO, AINS à dose anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique, Bactrim

LAFORGE Emmanuelle

Evaluation et comparaison des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les sujets âgés entre les services de gériatrie et de MCO du centre hospitalier Eure-Seine.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 105 p.

RESUME

Au cours du vieillissement, le nombre de maladies chroniques s'accroît. En parallèle, une augmentation du nombre de médicaments prescrits est constatée. En conséquence, à cette polymédication des effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées fréquents et souvent graves sont observés. C'est pourquoi, la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées est devenue un enjeu majeur de santé publique. De ce constat, découle l'importance d'améliorer la qualité des prescriptions sur ce terrain.

Ce travail a donc pour objectif de faire un état des lieux et de comparer les pratiques entre les services spécialisés dans la prise en charge des personnes âgées et les services accueillant tous types de patient. Cette étude, nous a également permis d'apprécier la qualité des ordonnances chez le sujet âgé dans notre établissement.

En définitive, ce travail a mis en évidence une utilisation trop fréquente de médicaments inappropriés dans l'établissement. De même, des divergences quant aux pratiques médicales selon le type de services (gériatriques ou non) ont été observées.

Par conséquent, des actions de sensibilisation des médecins sont menées afin de limiter les prescriptions de médicaments inappropriés sur l'établissement.

MOTS CLES : Sujet âgé – Polymédication – Médicaments potentiellement inappropriés – Iatrogénie médicamenteuse – Gériatrie – Optimisation

JURY

Président : Mr Philippe Vérité

Membres : Mr Philippe Vérité,
Mr Remi Varin,
Mr François Sichel,
Mr Jean Doucet,
Mme Constance Loue,
Mme Séverine Bergon