



HAL
open science

**Prévalence des interactions médicamenteuses
potentielles de niveaux 3 et 4 figurant sur l'ordonnance
des sujets âgés de 75 ans ou plus, admis aux urgences du
CHU de Bordeaux entre le 1er septembre 2016 et le 31
août 2017**

Perrine Duthoit-Sichel

► **To cite this version:**

Perrine Duthoit-Sichel. Prévalence des interactions médicamenteuses potentielles de niveaux 3 et 4 figurant sur l'ordonnance des sujets âgés de 75 ans ou plus, admis aux urgences du CHU de Bordeaux entre le 1er septembre 2016 et le 31 août 2017. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02492136

HAL Id: dumas-02492136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492136>

Submitted on 26 Feb 2020

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.

Année 2019

Thèse n°144

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2019

Par Mme Perrine DUTHOIT-SICHEL

Née le 07 Avril 1991 à Vernon

**Prévalence des interactions médicamenteuses potentielles
de niveaux 3 et 4 figurant sur l'ordonnance des sujets âgés de
75 ans ou plus, admis aux urgences du CHU de Bordeaux
entre le 1^{er} septembre 2016 et le 31 août 2017**

Directeur de Thèse :

Docteur Grégoire EVRARD

Membres du jury :

- Professeur PARIENTE Antoine (Président du Jury)
- Docteur ROUBAUD Claire (Membre du jury)
- Professeur GALINSKI Michel (Rapporteur de thèse)
- Docteur VALDENNAIRE Guillaume (Membre du jury)
- Docteur EVRARD Grégoire (Directeur de thèse)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
1. Justificatif de l'étude	9
2. Contexte	11
3. Objectifs de l'étude	13
MATERIEL ET METHODES	14
1. Schéma d'étude	14
2. Population de l'étude	14
3. Evénements d'intérêt	15
4. Recueil de données	16
5. Critère de jugement principal	19
6. Analyse statistique des données	19
7. Mentions légales et éthiques	19
8. Recherches bibliographiques	20
RESULTATS	21
1. Population de l'étude	21
2. Prévalence des IMP	27
DISCUSSION	32
1. Interprétation du résultat de l'objectif principal	32
2. Interprétation du résultat des objectifs secondaires	34
3. Forces et limites	37
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	40
BIBLIOGRAPHIE	42
SERMENT D'HIPPOCRATE	49

REMERCIEMENTS

En préambule de ce travail, je souhaiterais remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon épanouissement personnel durant ces trois belles années d'internat. Cette thèse marque la fin de l'échauffement et le début de ma nouvelle vie de docteur en médecine générale, quelle joie !

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE,

Merci de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse. J'ai apprécié vous rencontrer à l'occasion de ce grand projet auquel vous avez participé et que vous avez suivi avec intérêt. Veuillez voir dans ces remerciements l'expression de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Claire ROUBAUD-BAUDRON,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail avec vos yeux de gériatre. Votre présence dans mon jury de thèse est un honneur. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Michel GALINSKI,

Merci d'avoir accepté de faire le rapport de ma thèse. Merci pour votre disponibilité, votre réactivité et vos précieux conseils que j'ai appliqué avec le plus grand soin. Je suis fier de vous avoir dans mon jury de thèse.

Monsieur le Docteur Guillaume VALDENNAIRE,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail en souvenir de mon deuxième semestre d'internat passé aux urgences de Pellegrin. J'ai beaucoup aimé travailler aux urgences avec toi, tu étais un chef de service à l'écoute et très présent. J'ai hésité à faire mon DESC de médecine d'urgence après ce semestre !

Monsieur le Docteur Grégoire EVRARD,

Merci d'avoir cru en moi dès le début de mon internat et de m'avoir embarqué dans cette grande aventure ! J'ai eu la chance d'être dans les coulisses d'une grande étude et je passe ma thèse avant la fin de mon internat, grâce à toi ! Ta disponibilité et ton aide tout au long de ce travail m'ont été très précieux. Pour tout ça, merci Greg !

Aux autres membres du corps médical et paramédical :

Au **Docteur Louis LETINIER**, pour ta disponibilité et tes réponses à mes nombreuses questions dans le cadre de ce projet auquel tu es intimement lié !

A mes co-internes qui ont marqué ma formation médicale et plus spécialement à **Aliénor, Hélène, Agathe** et **Thibaud** pour votre soutien en toute circonstance et nos fou-rires qui ont construit l'amitié qui nous lie aujourd'hui.

A la team médecine, mes co-externes de Bordeaux ; **Solène, Charlène, Aliénor, Anna, Lola, Matthieu, Maxime, Clément, Hugo, Jean, Papax, Mallo, Marine** et **Claire-Sophie** pour tous ces souvenirs passés ensemble en stage et à ce magnifique voyage de clôture de l'externat en Mongolie !

A tous ceux que j'ai rencontré au cours de ma formation d'interne qui ont construit le médecin que je suis aujourd'hui : ASH, aides soignantes, infirmières, sages femmes, médecins, secrétaires, brancardiers, assistantes sociales, kinés, ... Merci !

A mes proches :

A mes parents :

Maman, merci pour ta présence malgré la distance et ta grande bienveillance. Ton soutien a été très précieux durant toute ma formation médicale à laquelle tu comprenais beaucoup de choses de par ta formation d'infirmière.

Papa, merci d'avoir toujours cru en moi dans mon parcours même quand j'y croyais le moins : « 747^{ème} en P1, c'est comme le Boeing, tu vas décoller ! ». Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide à distance concernant la manipulation d'Excel, toujours prêt à passer des soirées entières au téléphone à m'expliquer patiemment le tableau croisé dynamique !

A mes beaux-parents :

Grace et Allan, vous êtes les meilleurs supporters depuis plus de 11 ans, merci !

A mes grands-parents :

Grand maman et Grand père, Bonne maman et Bon papa depuis le ciel, **Didi**, merci de croire en moi.

A mes frères et sœurs :

Mathilde et Guillaume qui ont relu cette thèse et m'ont beaucoup aidé à sa finalisation, **Marguerite** pour tes soutiens téléphoniques multiples et **Etienne, Théophile** et **Annflore, Baudouin et Margaux, Myriam, Alix et Alexander** pour tous ces moments de qualité partagés qu'on ne compte plus, **Victoria** qui me comprend si bien et **Paul** !
Merci pour votre soutien et vos encouragements depuis le début !

A mes précieux amis :

Eléonore mon binôme depuis toujours et **Adrien ; Charles** pour notre complicité d'exception et **Lola ; Solène** pour ces années mémorables de collocation ; **Charlotte** pour ta fidélité infailible et **Germain ; Margaux, Charles-Henri et Marine ; Grégoire et Justine ; Pierre et Anaïs ; Pilou et Juliette ; Matthieu et Cécile ; PH et Bertille ; Lena, Clémentine, Louis, Nicolas et Victoire ; Clément et Sophie ; et Thibault** pour votre bonne humeur et ces fous rires partagés !

Et pour terminer, une mention toute spéciale à mon formidable mari, **Max**. Merci de m'avoir accompagnée patiemment pendant tout mon cursus de médecine, merci de m'avoir épaulée dans chacun de mes choix avec autant de bienveillance, merci de m'avoir aidée à surmonter mes nombreux coups de stress comme tu sais si bien le faire. Tu es mon moteur, mon pilier et ma force au quotidien.

Enfin, un immense merci à ceux qui sont là aujourd'hui, votre présence me touche sincèrement.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Tableau 1. Détail de la répartition des patients en fonction de leur âge et de leur sexe

Tableau 2. Répartition des médicaments en fonction du sexe

Tableau 3. Prévalence des IMP de haut niveau de sévérité

Tableau 4. Liste des couples de médicaments contre indiqués identifiés au sein d'au moins deux traitements habituels

Tableau 5. Liste des couples de médicaments déconseillés identifiés au sein d'au moins deux traitements habituels

Tableau 6. Fréquence des effets indésirables attendus en fonction des IMP détectées

Tableau 7. IMP réparties selon leur mécanisme d'action

Figures

Figure 1. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude

Figure 2. Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe

Figure 3. Distribution du nombre de médicaments par ordonnance

Figure 4. Nombre moyen de médicaments par ordonnance en fonction de l'âge

Annexes

Annexe 1. Questionnaire du logiciel DX Care

Annexe 2. Déclaration à la CNIL

Annexe 3. Application Synapse

ABREVIATIONS

AD : Association déconseillée

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CI : Contre-indiqué

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

DCI : Dénomination commune internationale

DRUG-DIPS : « Drug Interaction Prevalence Study »

EGB : Echantillon généraliste des bénéficiaires

EI : Effet indésirable

ENT : Environnement Numérique de Travail

IC : Intervalle de confiance

ICPE : International Conference on Pharmacoepidemiology

IM : Interaction médicamenteuse

IMP : Interaction médicamenteuse potentielle

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

RVP : Rapport de vraisemblance positif

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

UIAM : Service d'informatique et archivistique médicales

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

INTRODUCTION

1. Justificatif de l'étude

La **prescription médicamenteuse** (qu'elle soit ambulatoire, hospitalière ou dans le cadre de l'urgence) est un geste excessivement courant, quotidien et presque machinal pour les médecins et autres professionnels habilités à prescrire (chirurgien-dentiste, sage-femme).

Elle n'est cependant pas dénuée de conséquence comme en témoigne le rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France (1). Tout médicament comporte des effets indésirables (EI) qui lui sont propres, mais il peut également interférer avec les médicaments déjà présents sur l'ordonnance en majorant un effet indésirable connu ou en entraînant une perte d'efficacité, on appellera cela une « **interaction médicamenteuse** » (IM).

Quatre niveaux de contraintes existent, définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (2). Les niveaux 1 (à prendre en compte) et 2 (précaution d'emploi) sont des recommandations à adapter en fonction du contexte clinique tandis que les niveaux 3 (association déconseillée ou AD) et 4 (contre-indication ou CI) revêtent un caractère reconnu à fort risque d'interaction médicamenteuse, quelque soit le patient ou la pathologie présentée. Il est aussi important de spécifier que l'interaction médicamenteuse est le plus souvent évitable, contrairement à d'autres types d'effets indésirables, car elle est connue et répertoriée dans un thésaurus accessible à tous.

Ces IM sont, en toute logique, beaucoup plus fréquentes chez les sujets poly pathologiques et notamment chez les **sujets âgés** (de 75 ans ou plus) (3) qui ont une liste de médicaments quotidiens parfois très longue (4). Une étude américaine a révélé que les patients de 65 ans et plus représentaient 13% de la population mais consommaient à eux seuls 30% de toutes les prescriptions médicamenteuses délivrées (5)(6). Une étude menée en Ecosse a montré que la proportion d'effets indésirables sévères dus à une IM a doublé entre 1995 et 2010 et qu'elle était plus forte avec l'augmentation du nombre de médicaments délivrés (10,9% en cas d'administration de

2 à 4 médicaments versus 80,8% pour 15 médicaments) (7). Cette poly médication est liée d'une part aux pathologies chroniques du patient mais également au traitement de pathologies aiguës temporaires (8). A cela s'ajoute parfois l'automédication, difficilement contrôlable et évaluable du fait de l'absence de prescription qui définit cette pratique (9). Une étude menée au Brésil basée sur un questionnaire de traitement incluant l'automédication révélait une prévalence de 36,9% d'interaction médicamenteuse potentielle (IMP), tous niveaux de risques confondus, chez les sujets âgés de 60 ans et plus. (10)

Il faut savoir que la population gériatrique est sans cesse croissante et représente une part importante des admissions en médecine d'urgence (16% des passages aux urgences, ce qui correspond à près de 8 000 passages par an pour un service d'urgences comme le CHU de Bordeaux). Le **médecin urgentiste** voit donc passer une quantité massive d'ordonnances comportant des IMP. (11)

Concernant cette problématique, la première question qu'il faut se poser est la prévalence de ces interactions médicamenteuses chez les personnes âgées de 75 ans et plus se présentant dans un service d'accueil d'urgence ; partant de l'hypothèse que cette **prévalence est assez élevée** pour que l'urgentiste puisse avoir un intérêt à agir dessus.

L'**objectif** de cette étude est donc d'établir la prévalence des interactions médicamenteuses de niveau trois et quatre chez les personnes de 75 ans et plus se présentant dans un service d'accueil d'urgence.

2. Contexte

La iatrogénie médicamenteuse désigne 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 (OMS, 1969) (12). Elle représente un coût important pour la société, de par les complications qu'elle engendre pour les patients, qui voient leur état de santé se dégrader temporairement ou de manière permanente : 10 à 20 % des hospitalisations des personnes âgées sont liées à un accident iatrogène (13).

Cependant, il faut distinguer les différents types de iatrogénies et notamment celles qui intéressent principalement le sujet âgé :

- La **prescription inappropriée** de molécules entraînant des effets néfastes pour leur santé du fait de l'absence d'études suffisamment fiables réalisées sur cette population (14). Les pharmacologues ont montré qu'un certain nombre de facteurs physiologiques observés avec l'avance en âge pouvaient influencer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et contribuer de ce fait à la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés (15) (16).
- Les **interactions médicamenteuses (IM)**, sujet principal de notre étude. La population gériatrique est la plus sujette à la poly médication, souvent légitime du fait de leurs poly pathologies comme décrit plus haut (7). En effet, les interactions médicamenteuses correspondent aux effets de l'administration simultanée d'au moins deux médicaments qui peuvent potentialiser ou opposer les effets recherchés ou indésirables d'au moins un des médicaments. Ces interactions médicamenteuses sont regroupées dans un thésaurus réalisé par l'ANSM et sont subdivisées en 4 niveaux de dangerosité croissante dont les deux derniers ne dépendent que peu du contexte et existent potentiellement de manière invariable (2).

Pléthore d'études rapportent les méfaits de la iatrogénie de manière générale, et notamment des effets indésirables des médicaments chez la personne âgée (17) (18), mais peu d'études se penchent sur l'impact de cette sous-classe de la iatrogénie : l'IM.

En France, l'étude EMIR (19), dont l'objectif était d'estimer l'incidence des hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux, a rapporté que 3,6 % des hospitalisations étaient liées à un effet indésirable médicamenteux (ce qui correspondrait à environ 150 000 hospitalisations par an), et que 30 % des effets indésirables responsables de ces hospitalisations étaient imputables à une IM.

Une étude canadienne à partir des admissions de patients âgés de plus de 65 ans dans un service d'urgence a mis en évidence que 10,6 % des patients étaient admis pour effets indésirables médicamenteux et que, parmi ces patients, 50 % étaient exposés à au moins une interaction médicamenteuse potentielle (20). Une étude réalisée sur les données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) s'est intéressée plus particulièrement à six co-prescriptions inappropriées les plus fréquentes chez la personne âgée et a révélé que 30% des sujets âgés de 75 ans et plus étaient concernés par une co-prescription inappropriée (21). Enfin, l'étude DRUG-DIP réalisée également sur les données de l'EGB a permis d'estimer une prévalence de 0.2 % de co-délivrances contre indiquées (CI) et de 1,4% d'associations déconseillées (AD) (22).

3. Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude sera d'estimer la **prévalence** des IMP de haut niveau de sévérité de l'ANSM (3 association déconseillée et 4 contre-indiqué) dans les traitements médicamenteux d'entrée des patients âgés de 75 ans et plus admis aux urgences.

Seuls ces niveaux sont retenus, car ce sont des niveaux d'interaction médicamenteuse qui dépendent peu du contexte. Malgré tout notre bon sens clinique, associer la molécule A à la molécule B est toujours déconseillé ou contre-indiqué sous peine d'effets indésirables graves, documentés par le thésaurus de l'ANSM.

Ce n'est pas le cas des niveaux d'interaction 1 et 2 qui eux dépendent d'une évaluation adaptée de la situation et de la pathologie du patient.

Concernant la prévalence attendue dans cette étude, on s'attend à ce qu'elle soit à plus de 3%, et donc supérieure à celle retrouvée dans l'étude DRUG-DIP.

Pour rappel, cette étude avait révélé une prévalence de 0,2% pour les CI et 1,4% pour les AD (et dans l'analyse en sous-groupe chez les 65 ans et plus 0,4% pour les CI et 2,3% pour les AD).

Cette prévalence est attendue supérieure considérant que l'on étudie ici des sujets plus âgés (75 ans et plus) et que l'on est dans le cadre d'un service d'urgence avec des patients qui présentent donc des pathologies aiguës.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude seront de décrire les IMP d'intérêt pour les urgentistes selon la prévalence d'occurrence de ces dernières et de déterminer les facteurs de risques associés à ces interactions médicamenteuses potentielles.

MATERIEL ET METHODES

1. Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale menée du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2017.

Cette étude était conjointe entre quatre équipes distinctes :

- le Service des Urgences Adultes (du CHU de Bordeaux, Pellegrin),
- le Service de Pharmacologie médicale (unité de Pharmaco-épidémiologie),
- le Service d'informatique et archivistique médicales (UIAM)
- la Startup Synapse.

2. Population de l'étude

Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients de 75 ans et plus, admis aux urgences du CHU de Bordeaux entre le premier septembre 2016 et le 31 août 2017 inclus, dont le traitement d'entrée comportait au moins deux médicaments.

Critère d'exclusion

Le seul critère d'exclusion était un questionnaire non rempli ou comportant strictement moins de deux médicaments.

3. Evénements d'intérêt

L'évènement d'intérêt était les interactions médicamenteuses potentielles de haut niveau de sévérité : de niveau 3 (association déconseillée qui doit être le plus souvent évitée ou impose une surveillance étroite) et 4 (contre-indication, qui revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée), selon la classification du thésaurus de l'ANSM.

Le thésaurus est un guide pharmaco thérapeutique national d'aide à la prescription mis en place par l'ANSM qui regroupe l'ensemble des IM identifiées par le Groupe de Travail ad hoc comme nécessaires à considérer en pratique clinique (23). Les IM y sont définies soit par substances actives (nommées par leur Dénomination Commune Internationale (DCI)) ou alors par classe thérapeutique.

Les IM de bas niveau de sévérité : de niveau 1 (à prendre en compte) et 2 (précaution d'emploi) n'ont pas été retenues dans notre étude car elles recouvrent un caractère à risque sous multiples conditions qui étaient à évaluer par le médecin prescripteur. Elles ne sont pas d'emblée dangereuses par elles-mêmes, contrairement aux interactions médicamenteuses de haut niveau de sévérité. Il aurait été trop complexe de les inclure dans notre étude.

4. Recueil de données

Il s'agissait d'une méthode en trois étapes qui comprenait :

- l'intégration des données par le service d'informatique médicale ;
- l'identification automatisée des médicaments (par leur DCI) ;
- la recherche automatisée des IMP de haut niveau de sévérité.

Etape 1 : Intégration des données

Les données étaient recueillies par une méthode automatisée d'informatique médicale, à partir du logiciel utilisé aux urgences du CHU de Bordeaux, « Dx Care ».

Pour chaque patient, le texte libre représenté dans la rubrique « Traitements » du questionnaire « URGENCES ADULTE PEL V2 » était extrait. En effet, cette rubrique concernait les traitements habituels des patients. (Annexe1)

Etape 2 : Identification automatisée des médicaments par leur DCI

A partir de cette première extraction du texte libre de la rubrique « Traitement » du questionnaire, les DCI étaient identifiées par un programme automatisé de détection. Préalablement, une étape manuelle consistait à corriger les fautes d'orthographe et à les implémenter dans un dictionnaire spécifique.

Une étude préliminaire appliquant le programme à 1000 questionnaires avait permis d'identifier les DCI avec une Valeur Prédicative Positive (VPP) de 0.99 et une sensibilité de 0.96.

Etape 3 : Recherche automatisée des IMP de haut niveau de sévérité

Une fois les DCI identifiées, l'identification automatique des IMP de haut niveau de sévérité a été réalisée selon un algorithme informatique issu de la version 2016 du thésaurus de l'ANSM : la technologie Synapse.

La fiabilité de la technologie Synapse a donc été validée au cours de l'étude référente.

Validation du gold standard a priori : spécificité

La première méthode de validation, a priori, évaluait la **spécificité** de l'identification automatique des IMP. La spécificité correspondait à la capacité de la méthode automatisée à identifier correctement l'absence d'IMP, c'est-à-dire en limitant les erreurs de faux positifs. Dans ce contexte clinique, il semblait moins préjudiciable d'omettre une IMP et donc de ne pas modifier la prescription du médecin, que de détecter une IMP à tort, ce qui pouvait entraîner une modification de prescription du médecin potentiellement inutile.

Une identification manuelle des IMP sur 400 paires de médicaments échantillonnées (correspondant au nombre de sujet nécessaires) a été effectuée en double aveugle, retrouvant le même nombre d'IMP au nombre de deux, ce qui a été confirmé par une troisième lecture.

Le logiciel (startup synapse) a ensuite retrouvé les deux mêmes interactions médicamenteuses que les deux lectures, ce qui nous donnait une spécificité de 100. L'outil a donc été validé.

Validation de la VPP : (a posteriori)

La deuxième méthode de validation, a posteriori, a évalué la valeur prédictive positive de l'identification automatique des IMP. La valeur prédictive positive (VPP) correspondait à la probabilité que l'IMP soit réelle lorsque la méthode automatisée l'identifiait. La VPP sanctionnait les IMP identifiées à tort (faux positifs FP). Elle permettait de prendre en compte la prévalence des IMP qui était retrouvée au sein des patients de 75 ans et plus admis aux urgences.

La mesure de la VPP était réalisée a posteriori sur la totalité des IMP déjà identifiées par l'identification automatisée.

De la même façon que pour la validation du gold standard, chaque couple d'interaction retrouvé par le logiciel était vérifié en double aveugle.

Dans cette validation, nous avons considéré que les patients étaient âgés et que nous connaissions les molécules donc nous avons pris le niveau d'interaction selon ces notions. En revanche, ignorant les doses prescrites, il a été choisi le niveau de contrainte le plus bas pour ne pas surestimer le nombre d'IMP.

Pour la classe des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque nous avons présupposé que tous les patients étaient insuffisants cardiaques pour simplifier (ce qui ne paraît pas absurde chez des sujets de 75 ans et plus).

5. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude correspondait à la prévalence des IMP de haut niveau de sévérité (contre-indication et association déconseillée) dans les traitements médicamenteux d'entrée des patients âgés de 75 ans et plus, admis aux urgences du CHU de Bordeaux entre le premier septembre 2016 et le 31 août 2017.

6. Analyse statistique des données

L'ensemble des analyses était réalisé sur le logiciel SAS version 9.4 (*SAS Institute Inc, Cary, NC*) et R version 1.0.143 (*R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria*).

7. Mentions légales et éthiques

CNIL

L'étude avait reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés par la déclaration n°2114772v0. (Annexe 2)

CPP

Hors loi Jardé, cette étude ne nécessitait pas d'avis d'un comité de protection des personnes.

Confidentialité

Une fois les données extraites du logiciel DX Care, chaque patient était rattaché à un numéro et devenait donc anonyme. Nous ne disposons plus que des données socio démographiques (sexe, âge, date de venue aux urgences et nombre de médicaments présents sur son ordonnance d'entrée).

8. Recherches bibliographiques

La bibliographie a été établie à l'aide des moteurs de recherche EM premium, PubMed et Sciencesdirect via la plateforme ENT (Environnement Numérique de Travail) du service commun de la documentation de l'Université de Bordeaux 2. De plus, des recherches supplémentaires ont été réalisées sur Google Scholar.

La liste des références bibliographiques a été réalisée à l'aide du logiciel Zotero® (version 5.0.71, 2019) et classifiée selon la norme Vancouver.

RESULTATS

1. Population de l'étude

Pendant la période d'étude, du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2017, 6857 patients de 75 ans et plus ont été admis aux urgences du CHU de Bordeaux.

Sur ces patients, 5022 avaient un questionnaire « Traitement habituel » complété, or le nombre total de questionnaires complétés fut de 5860. Ce qui signifie que certains patients sont venus plusieurs fois. Chaque venue était l'occasion d'une nouvelle prescription (traitements ajoutés, supprimés ou modifiés). Par conséquent, nous nous sommes intéressés à ces 5860 questionnaires qui correspondaient donc à des ordonnances de patients admis pendant la période d'étude.

Enfin, sur ces 5860 questionnaires, nous avons éliminé les questionnaires qui comprenaient 0 ou 1 médicament car ces derniers ne pouvaient de toute façon pas comporter d'interaction médicamenteuse étant donné que cette dernière n'existe qu'à partir de deux médicaments.

5059 questionnaires de patients allant de 75 ans à 106 ans, tous sexes confondus ont été finalement retenus pour le calcul de prévalence de notre étude. Ces questionnaires ou ordonnances ont ainsi composé notre échantillon.

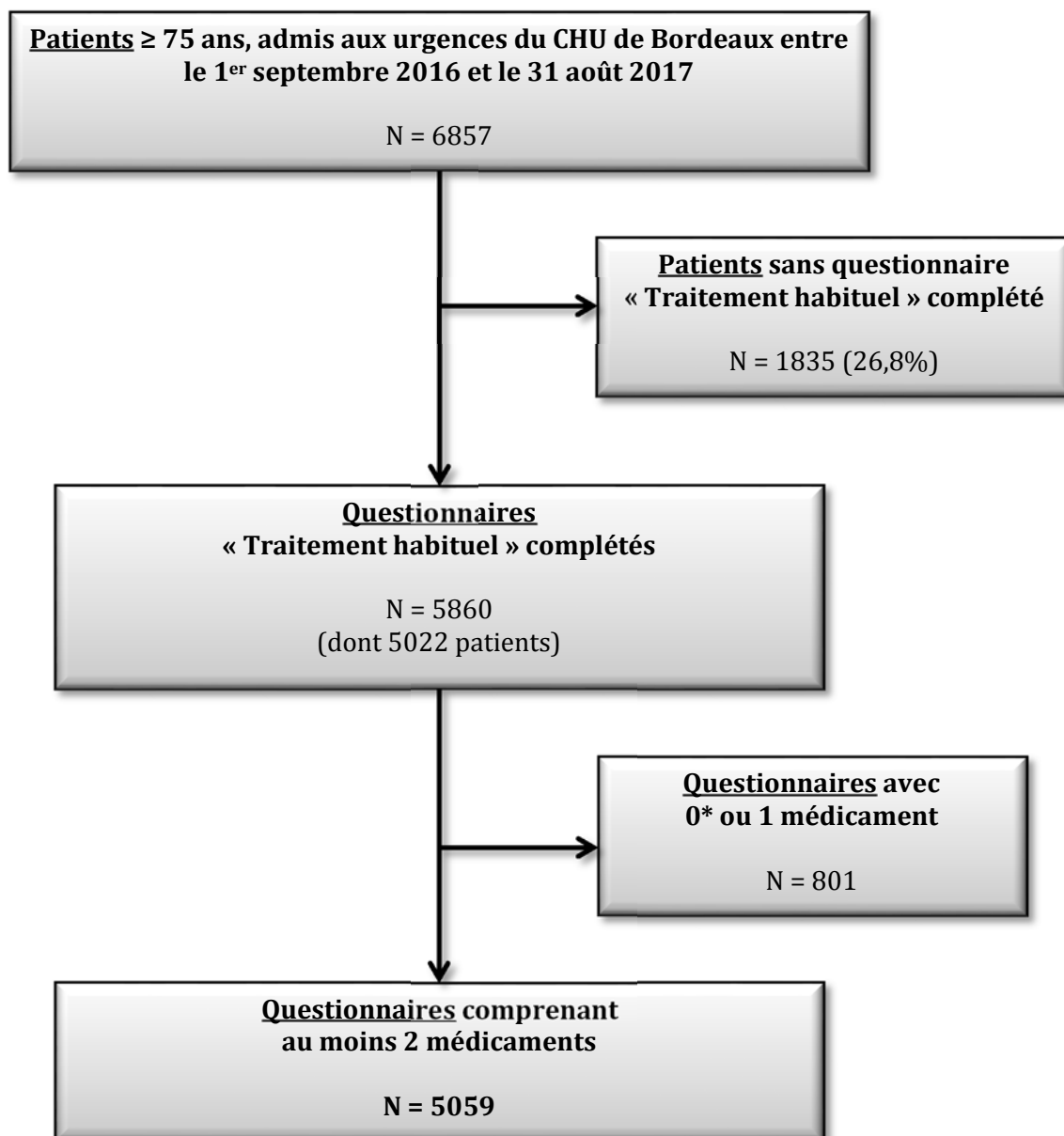


Figure 1. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude

* 0 correspondait à un questionnaire complété sans traitement identifié.

L'échantillon était constitué davantage de questionnaires en provenance de femmes (59,7%) que d'hommes (40,3%).

La moyenne d'âge des femmes de notre échantillon était supérieure à celle des hommes de 2 ans.

Tableau 1. Détail de la répartition des patients en fonction de leur âge et de leur sexe

	Femmes	Hommes	Total
Effectif	3021	2038	5059
Moyenne d'âge (en année)	86,5	84,2	85,6
Ecart type d'âge (en année)	5,9	5,7	5,9
Pourcentage (%)	59,7	40,3	100

La large prédominance des femmes dans la population incluse était constatée à partir de l'âge de 82 ans. Alors qu'avant cet âge, les courbes évoluent de manière assez similaire.

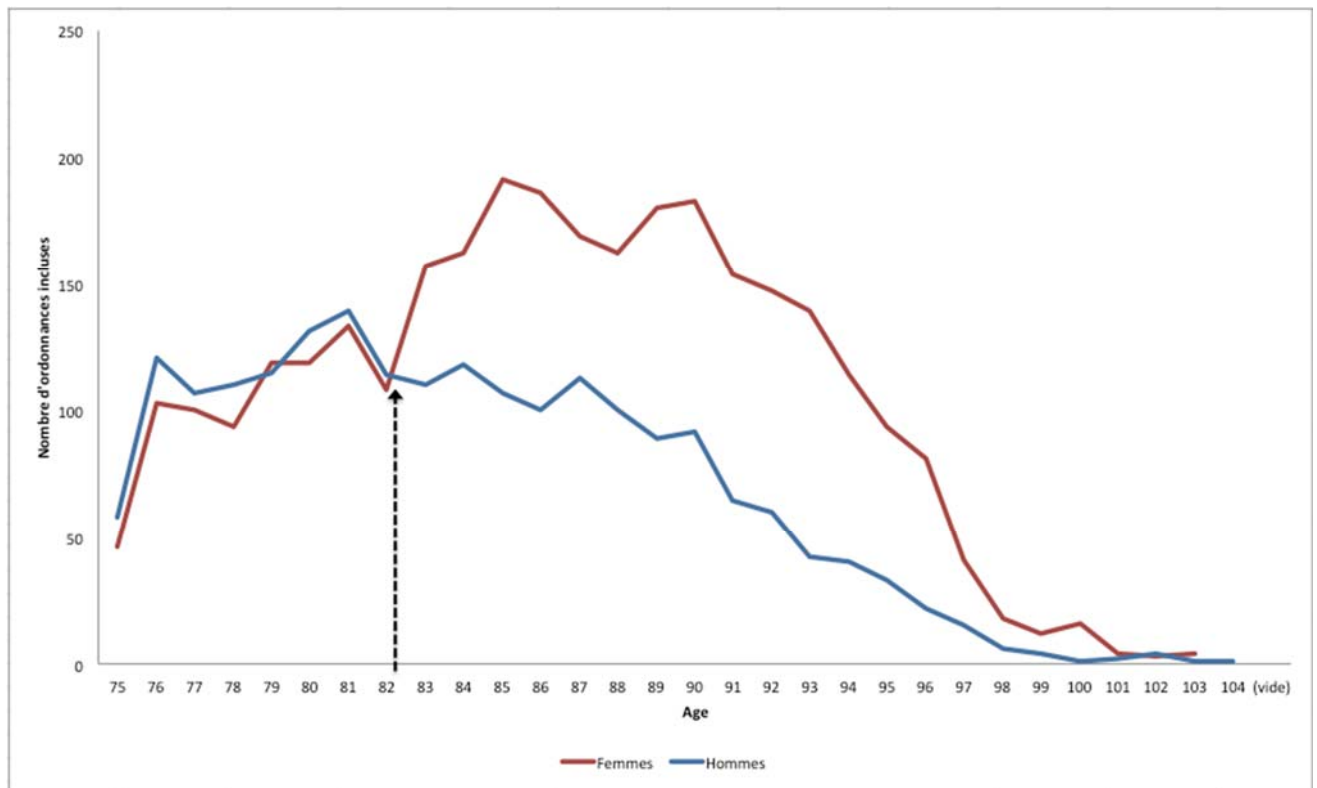


Figure 2. Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe

La moyenne du nombre total de médicaments par ordonnance était de 6,4 médicaments. Toutefois, il faut noter de grandes valeurs extrêmes comme le témoigne le tableau ci dessous.

Tableau 2. Répartition des médicaments en fonction du sexe

	Femmes	Hommes	Total
Nombre moyen de médicaments par ordonnance	6,33	6,50	6,40
Ecart type	3,24	3,22	3,23
Nombre minimal de médicaments	2	2	2
Nombre maximal de médicaments	30	33	33

Les femmes et les hommes avaient sensiblement le même nombre moyen de médicaments, comme le montre la figure ci-dessous.

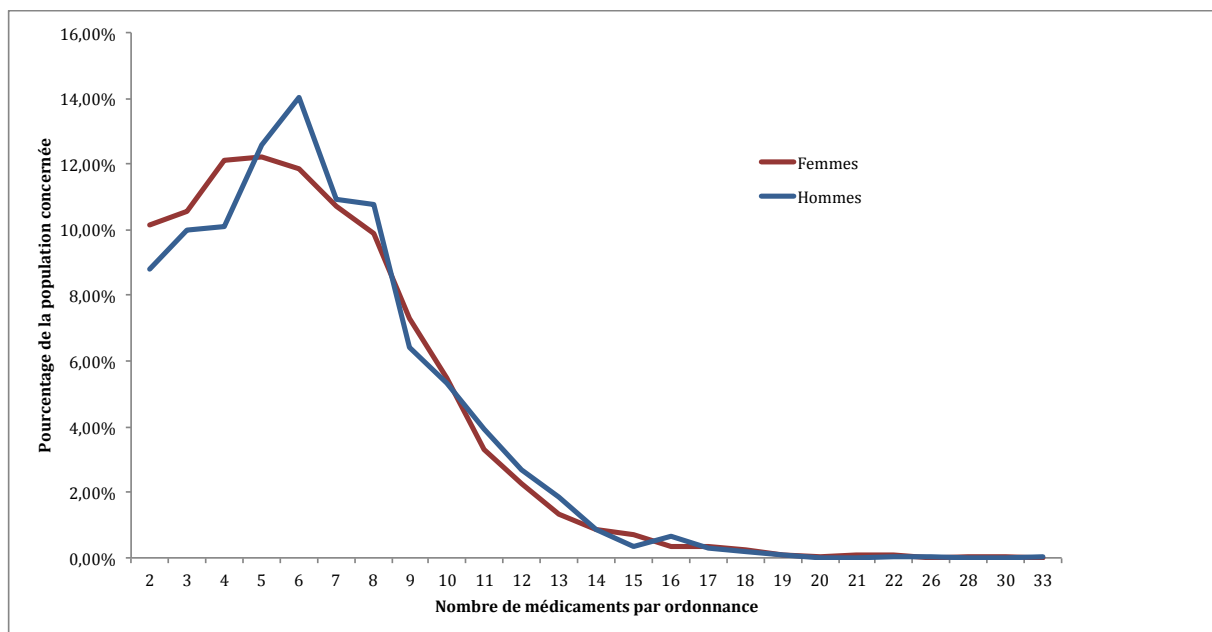


Figure 3. Distribution du nombre de médicaments par ordonnance

Quelque soit l'âge des patients, le nombre moyen de médicaments par ordonnance variait peu comme le montre la figure ci dessous.

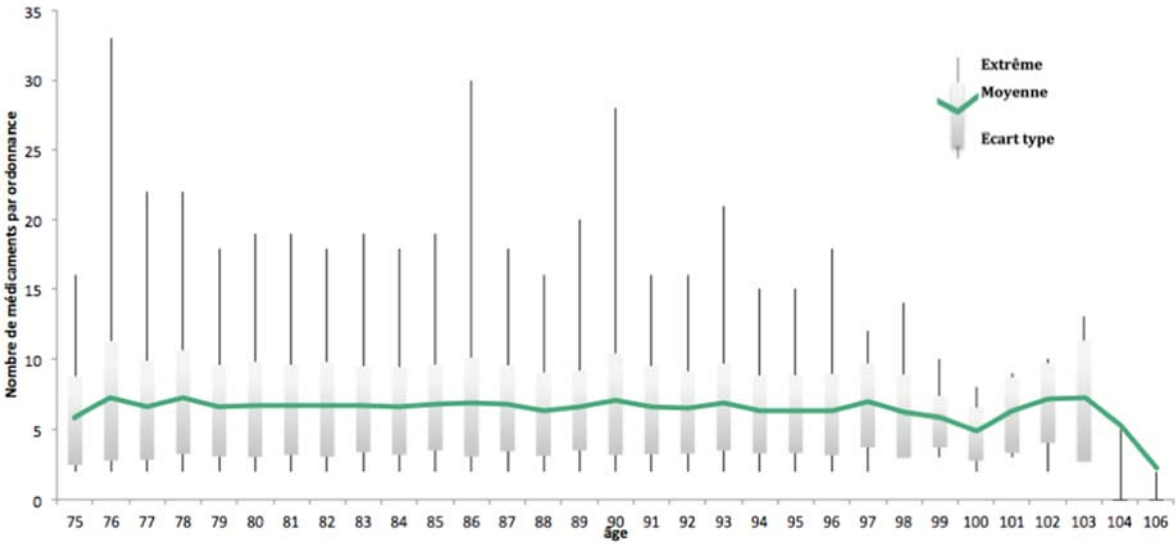


Figure 4. Nombre moyen de médicaments par ordonnance en fonction de l'âge

2. Prévalence des IMP

Résultats de l'objectif principal

375 IMP ont été détectées chez les sujets âgés de 75 ans et plus, admis aux urgences de Pellegrin, soit une prévalence de **7,4%** (entre 7 et 7,8%, IC à 95%).

Tableau 3. Prévalence des IMP de haut niveau de sévérité

	Prévalence, N	Prévalence, % (IC 95%)	Proportion sur l'ensemble des IMP, % (IC95%)
	N=5059		N=375
IMP	375	7,4 (7; 7,8)	100,0
CI	163	3,2 (3 ; 3,4)	43,5 (38,5 ; 48,5)
AD	212	4,2 (4 ; 4,4)	56,5 (51,5 ; 61,6)

Il a été retrouvé parmi ces IMP une prédominance d'associations déconseillées (AD) par rapport aux contre-indications (CI).

Résultats des objectifs secondaires

Les contre-indications identifiées étaient au nombre de 163 sur 5059 ordonnances analysées et la plus fréquente était de loin l'association de l'amiodarone avec l'escitalopram. La seconde était l'association de la flécaïnide et du bisoprolol lorsqu'il était prescrit dans un contexte d'insuffisance cardiaque.

Ces deux interactions médicamenteuses à elles-seules représentaient presque un tiers des contre-indications détectées.

Tableau 4. Liste des couples de médicaments contre indiqués identifiés au sein d'au moins deux traitements habituels

Médicament A	Médicament B	Nombre d'IM CI N=163 (%)
amiodarone	escitalopram	28 (17,2)
flécaïnide	bisoprolol	22 (13,5)
hydroxyzine	amiodarone	11 (6,7)
hydroxyzine	escitalopram	10 (6,1)
dompéridone	escitalopram	9 (5,5)
cyamémazine	escitalopram	8 (4,9)
flécaïnide	nébivolol	8 (4,9)
amiodarone	citalopram	7 (4,3)
escitalopram	halopéridol	7 (4,3)
hydroxyzine	cyamémazine	4 (2,5)
hydroxyzine	halopéridol	4 (2,5)
sotalol	escitalopram	4 (2,5)
amiodarone	dompéridone	3 (1,8)
acide fusidique	pravastatine	2 (1,2)
amiodarone	sotalol	2 (1,2)
ciclosporine	rosuvastatine	2 (1,2)
citalopram	escitalopram	2 (1,2)
hydroxychloroquine	escitalopram	2 (1,2)
hydroxyzine	sotalol	2 (1,2)
hydroxyzine	amisulpride	2 (1,2)
sotalol	citalopram	2 (1,2)
sotalol	dompéridone	2 (1,2)

Concernant les associations déconseillées, il a été constaté en première position l'association de la spironolactone et du potassium suivie de celle du bisoprolol avec la rilménidine puis du fluindione avec le diclofénac.

Tableau 5. Liste des couples de médicaments déconseillés identifiés au sein d'au moins deux traitements habituels

Médicament A	Médicament B	Nombre d'IM AD N=212 (%)
spironolactone	potassium	25 (11,8)
bisoprolol	rilménidine	16 (7,5)
fluindione	diclofénac	15 (7,1)
rispéridone	lévodopa	8 (3,8)
rivaroxaban	diclofénac	7 (3,3)
amiodarone	cyamémazine	6 (2,8)
apixaban	diclofénac	6 (2,8)
nébivolol	rilménidine	6 (2,8)
diclofénac	ibuprofène	4 (1,9)
énoxaparine	diclofénac	4 (1,9)
furosémide	lithium	4 (1,9)
kétoprofène	diclofénac	4 (1,9)
rivaroxaban	ibuprofène	4 (1,9)
amiodarone	halopéridol	3 (1,4)
ramipril	lithium	3 (1,4)
silodosine	urapidil	3 (1,4)
acétazolamide	acide acétylsalicylique	2 (0,9)
amiodarone	tiapride	2 (0,9)
apixaban	ibuprofène	2 (0,9)
apixaban	phénobarbital	2 (0,9)
ciclosporine	répaglinide	2 (0,9)
dabigatran	ibuprofène	2 (0,9)
énoxaparine	ibuprofène	2 (0,9)
irbésartan	lithium	2 (0,9)
kétoprofène	ibuprofène	2 (0,9)
kétoprofène	dabigatran	2 (0,9)
lamotrigine	acide valproïque	2 (0,9)
lévodopa	cyamémazine	2 (0,9)
moxonidine	bisoprolol	2 (0,9)
oxcarbazépine	sertraline	2 (0,9)
sotalol	cyamémazine	2 (0,9)
vérapamil	bisoprolol	2 (0,9)
warfarine	diclofénac	2 (0,9)

18 types d'effets indésirables liés aux IMP de niveau 3 et 4 ont été retenus dont deux majoritaires et indéniables qui étaient les troubles du rythme cardiaque ventriculaire et les troubles hémorragiques.

Ils représentaient à eux seuls plus de 50% des effets indésirables attendus liés aux 375 IMP retrouvées.

Tableau 6. Fréquence des effets indésirables attendus en fonction des IMP détectées

Effet indésirable attendu	Nombre d'EI N=375 (%)
Troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes	138 (36,8)
Trouble hémorragique	61 (16,3)
Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque	33 (8,8)
Baisse de l'efficacité thérapeutique, voir inefficacité du traitement	30 (8,0)
Hypotension artérielle et troubles vasculaires	27 (7,7)
Hyperkaliémie	26 (6,9)
Ulcère gastro-intestinal et hémorragie digestive	16 (4,3)
Surdosage en lithium	12 (3,2)
Rhabdomyolyses	8 (2,1)
Hypotension sévère et bloc auriculo-ventriculaire	6 (1,6)
Hypotension orthostatique sévère	4 (1,1)
Hypersédation avec altération de la vigilance	3 (0,8)
Réactions cutanées graves, notamment syndrome de Lyell	3 (0,8)
Hypoglycémie	2 (0,5)
Acidose métabolique	2 (0,5)
Sensation vertigineuse, asthénie, céphalées	2 (0,5)
Surdosage en Méthotrexate	1 (0,3)
Neutropénies	1 (0,3)

Dès lors qu'était étudié plus précisément le mécanisme d'action de ces IMP, il était constaté qu'elles étaient très majoritairement d'origine Pharmacodynamique (PD) (87% de mécanisme PD).

Tableau 7. IMP réparties selon leur mécanisme d'action

	Pharmacodynamique PD, N (%)	Pharmacocinétique PK, N (%)
IMP (N=375)	326 (86,9)	49 (13,1)
CI (N=163)	151 (92,6)	12 (7,4)
AD (N=212)	175 (82,5)	37 (17,5)

Pour rappel, les IM sont habituellement classées en deux catégories selon leur mode de survenue (24) :

- Une interaction **pharmacodynamique (PD)** s'intéresse à l'effet du médicament sur le corps en terme de mécanisme d'action. Elle traduit une modification de l'effet d'un médicament suite à l'utilisation d'un second médicament, que ce soit une augmentation de l'effet (par potentialisation ou synergie additive des mécanismes d'action) ou une diminution de l'effet (par antagonisme). Dans ces conditions, les concentrations plasmatiques des médicaments restent inchangées.
- Une interaction **pharmacocinétique (PK)** s'intéresse inversement à l'effet du corps sur le médicament en terme d'absorption, de distribution, de stockage, de métabolisation (le plus souvent) ou d'élimination. L'utilisation d'un second médicament entraine donc une augmentation de la concentration plasmatique du premier médicament (avec un risque de toxicité) ou alors une diminution de la concentration plasmatique du premier médicament (avec un risque d'inefficacité).

DISCUSSION

1. Interprétation du résultat de l'objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence des IMP de haut grade (association déconseillée ou contre-indication) dans une population de sujets âgés qui consulte dans un service d'urgences.

La prévalence trouvée était de **7,4%** d'IMP totales, comprenant 3,2% contre indiquées et 4,2% d'associations déconseillées.

Cette prévalence est assez élevée car cela correspond à un peu plus d'une IMP par jour. Cela signifie donc que, chaque jour, un urgentiste est exposé à une ordonnance d'un sujet âgé comprenant une interaction médicamenteuse de haut grade.

Cette prévalence est plus **élevée que la prévision que nous avons annoncée** au début de notre étude car nous souhaitions une prévalence supérieure à 3%.

Nous pouvons néanmoins aisément expliquer ce décalage de chiffre. Nous nous étions basés sur l'étude DRUG DIPS (22) pour fixer cet objectif de prévalence. Cependant, il faut noter que:

- L'âge de notre population est supérieur de 10 ans. Nous étudions des sujets de 75 ans et plus tandis que l'étude DRUG DIPS avait étudié dans son analyse en sous groupe des sujets à partir de 65 ans. Nous pouvons légitimement penser que des sujets plus âgés ont plus de traitements et par conséquent plus de risque d'avoir des ordonnances qui comportent des IMP. Ceci est d'ailleurs bien vérifié car nos patients ont en moyenne 6,4 médicaments par ordonnance contre 4 en moyenne dans l'étude DRUG DIPS.

- Les sujets de notre étude sont des sujets qui consultent aux urgences, ils sont donc par conséquent déjà malades et susceptibles d'être plus fragiles de base que dans l'étude DRUG DIPS où il s'agit de sujets sélectionnés au hasard dans la population générale selon les données de l'assurance maladie.
- Nos sujets ont forcément deux médicaments ou plus sur leur ordonnance d'entrée contrairement à l'étude DRUG DIPS qui avait comme seul critère : « sujets présentant au moins un remboursement de médicaments durant le trimestre considéré ». Par exemple, un sujet de 67 ans en bonne santé sans traitement de base qui s'était vu prescrire du voltarène en gel seul pour une entorse mineure de cheville rentrait dans les critères de cette étude.

Ce résultat semble cohérent avec ceux ressortis dans d'autres études similaires. Notamment une étude réalisée en 2015 (25) au sein d'un département des urgences en Turquie qui s'intéressait à 1206 patients. Cette dernière retrouvait une prévalence de 33% d'IMP tous niveaux de risques confondus avec 9% d'association déconseillée (« consider therapy modification ») et 0,6% de contre indiquées (« avoid combination »). Un hôpital au Pakistan a reconnu une prévalence de 10,6% d'IMP (9,4% d'associations déconseillées et 1,2% de contre indiquées). L'étude s'intéressait aux prescriptions de 2400 patients de tous âges. (26)

Il ne faut toutefois pas négliger que ces études étrangères ne sont pas basées sur notre thésaurus de l'ANSM, ce qui peut en partie expliquer le décalage entre notre résultat et ces prévalences.

Pour résumer, il est difficile de comparer la prévalence retrouvée dans notre étude à d'autres étant donné que notre étude est réellement la première à s'intéresser à la prévalence des IMP chez des sujets de 75 ans et plus admis au sein d'un service d'urgence français.

2. Interprétation du résultat des objectifs secondaires

Nous avons effectivement mis en avant que les 5 interactions contre-indiquées les plus fréquentes (qui correspondent à 50% de toutes les IMP contre indiquées) sont ces 5 couples :

- amiodarone/ escitalopram (17,2%)
- flécaïnide/bisoprolol (13,5%)
- hydroxyzine/amiodarone (6,7%)
- hydroxyzine/escitalopram (6,1%)
- dompéridone/escitalopram (5,5%)

Concernant les associations déconseillées, les trois les plus fréquentes (qui représentent à elles seules un quart de toutes les IMP déconseillées) sont spironolactone/potassium, bisoprolol/rilménidine, fluindione/diclofénac.

Il s'agissait sensiblement des mêmes médicaments mis en avant lors de l'étude DRUG DIPS, qui avait mis en avant comme 5 couples de médicaments contre-indiqués : bisoprolol/flécaïnide (29,1%), escitalopram/hydroxyzine (9,5%), potassium/spironolactone (5,7%), flécaïnide/nebivolol (4,9%) et amiodarone/escitalopram (4,2%).

Cette comparaison nous rassure sur la cohérence de nos résultats.

On se doit de remarquer qu'il s'agit souvent des mêmes molécules et si on veut résumer de manière non exhaustive il conviendrait de concentrer sa vigilance sur certains médicaments, de manière systématique :

- Dans la classe des médicaments cardiovasculaires, faire attention aux **beta bloquants**, à l'**amiodarone**, à la **flécaïnide** et la **spironolactone**.
- Dans la classe des psychotropes, se méfier des antidépresseurs type **escitalopram** et de l'**hydroxyzine** qui revient énormément en association.
- Enfin, il convient d'être vigilant avec l'association des **anti-coagulants** et des **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**.

Il est fréquemment repris dans la littérature que les médicaments les plus prescrits chez la personne âgée mais également les plus responsables d'effets indésirables sont les médicaments cardiovasculaires, les psychotropes et les AINS (27).

Et pourtant, la totalité de ces médicaments figurent dans les critères de Beers qui est une liste de médicaments établie par l'American Geriatrics Society, reconnus potentiellement inappropriés chez la personne âgée (28) (29).

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) restent moins cités dans beaucoup d'études étrangères comme étant des médicaments à fort risque d'IMP et pourtant ils sont en première position dans notre étude ainsi que dans DRUG DIPS qui sont deux études françaises. Cela nous pose la question de la prescription de ces molécules à l'étranger qui est probablement moins fréquente.

Une étude menée en 2007 en France (30) avait d'ailleurs déjà notifié ce problème de non comparabilité entre les IMP retrouvées en Amérique du Nord avec celles européennes du fait de la différence entre la disponibilité des médicaments, la pratique clinique, les niveaux socioéconomiques et la réglementation du système de santé. (31). Cette étude avait donc proposé une liste d'IMP française qui retrouvait effectivement les ISRS comme des médicaments très à risque d'IMP (ils arrivaient en quatrième place en terme de fréquence).

Les deux effets indésirables majeurs associés aux IMP les plus fréquemment retrouvées dans notre étude sont :

- Trouble du rythme ventriculaire, notamment torsade de pointes, effet très lié à la co-prescription sur une même ordonnance de l'escitalopram, de l'hydroxyzine, de l'amiodarone ou de la dompéridone. Ces médicaments reviennent effectivement en première position des IMP.
- Trouble hémorragique majoré avec l'association d'un anti-coagulant et d'un AINS.

Ce résultat est cohérent avec ce qui est décrit dans la littérature. La majorité des hospitalisations liées aux interactions médicamenteuses étaient suscitées par les trois motifs suivants : hémorragies intestinales, hyper ou hypotensions, troubles du rythme cardiaque (32).

Une étude française menée à Toulouse en 2009 sur les hospitalisations liées aux interactions médicamenteuses décrivait aussi des problèmes hémorragiques en première position (25,8%), suivis de près par les désordres métaboliques (19.7%), les désordres neurologiques (18.2%) et enfin les problèmes cardiovasculaires (16.7%). (33)

De plus, dans une étude réalisée au Québec (20) dans un service d'urgence sur 300 patients, les médicaments les plus impliqués dans les IMP étaient : furosémide et digoxine du fait du risque d'arythmies cardiaques, l'aspirine et les beta bloquants du fait de l'inhibition de la synthèse rénale de prostaglandine, l'aspirine réduisant les besoins en insuline, l'enalapril et le potassium prédisposant à un déséquilibre électrolytique et l'arythmie cardiaque.

Lorsque l'on s'intéresse à la description de la population de l'étude, le ratio d'hommes (40%) et de femmes (60%) surprend peu car il correspond au ratio de la population en Nouvelle Aquitaine en 2013 qui est une année proche de notre étude. (34)

Aussi, lorsque l'on compare les patients inclus dans notre étude avec les patients en région Nouvelle Aquitaine en 2013, on constate que les sujets consultent moins avant l'âge de 83 ans pour les hommes et 84 ans pour les femmes, puis consultent davantage.

Enfin, un fait est intéressant à noter concernant la distribution du nombre de médicaments en fonction du sexe, représentée par la figure 4. Elle montre en effet l'absence totale de lien entre le nombre moyen de médicaments par ordonnance et l'âge dans cette population gériatrique. En effet, un patient « plus jeune » de 75 ans a autant de médicaments sur son ordonnance qu'un patient de 99 ans, ce qui semble tout à fait déconcertant. On s'attend en effet à ce que les ordonnances des sujets « très âgés » au-delà de 90 ans soient un peu plus allégées que nos patients de 75 ans car beaucoup de médicaments ne sont plus recommandés au delà d'un certain âge avec une déprescription fortement encouragée. (35) (36)

3. Forces et limites

Forces

Largeur de l'échantillon

Il s'agit en effet de la première étude observationnelle menée dans un service d'urgence incluant autant de patients. Nous avons inclus plus de 5000 patients, ce qui donne à notre étude une **puissance** incontestable dans l'interprétation des résultats.

D'autres études se sont penchées sur les IM chez les sujets âgés polymédiqués mais aucune n'égale notre largeur d'échantillon (1206 patients dans le service d'urgence de Turquie (25), 94 patients dans un hôpital brésilien (37), 649 patients dans un service d'urgences des Caraïbes (38), 283 patients dans un service d'urgences à Montréal au Québec (20)).

Les mesures statistiques sont **fiables** avec un calcul préalable du nombre de sujets nécessaire pour la validation du gold standard respecté, une recherche à la main des IMP en double aveugle avec une troisième validation permettant d'éviter un biais d'interprétation.

Cette étude est une étude **pluridisciplinaire** qui incluait différents champs de compétences :

- le Service des Urgences Adultes (du CHU de Bordeaux, Pellegrin),
- le Service de Pharmacologie médicale (unité de Pharmaco-épidémiologie),
- le Service d'informatique et archivistique médicales (UIAM)
- la Startup Synapse.

Cette pluridisciplinarité a permis d'échanger tout au long de l'avancée du travail et d'avoir une polyvalence de compétence hors norme.

De manière plus générale, il s'agissait de la première étude réalisée aux urgences s'intéressant aux IMP chez les sujets de 75 ans et plus.

Limites

Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée au sein des urgences du CHU de Bordeaux. A savoir que ce centre est un peu plus spécialisé en neurologie puisqu'il contient la cellule de coordination AVC Aquitaine.

Notre échantillon est composé de patients âgés qui consultent aux urgences pour un symptôme. Il s'agit donc de patients potentiellement plus sévères et notre chiffre de prévalence n'est donc pas extrapolable à tous les patients âgés de 75 ans et plus vivant en nouvelle Aquitaine.

Nous comptabilisons plusieurs passages aux urgences pour une même personne (environ 800 passages « doublés ») ce qui correspond à 13% de passages supplémentaires par rapport au nombre réel de patients inclus. Mais, comme chaque patient évolue, chaque nouveau passage peut correspondre à une nouvelle prescription (traitement ajouté, supprimé ou modifié entre deux venues), donc nous ne considérons pas cette caractéristique comme étant vraiment limitante.

Le questionnaire « traitement habituel » est recopié à l'ordinateur par une main humaine (externe, interne ou sénior) pour chaque patient. Il existe donc un biais de retranscription avec des possibilités d'erreurs de saisie ou d'oubli. Certains traitements peuvent également avoir été omis volontairement d'être recopiés car jugés inutiles (la pommade de Diclofénac prescrite de manière ponctuelle). Enfin, certains motifs de consultations aux urgences ne requièrent pas toujours l'ordonnance du patient. En effet, 25% de la population est exclue pour cause de « questionnaire traitement habituel non complété ». Cela peut signifier qu'ils n'ont effectivement pas de traitement habituel ou que la retranscription du traitement sur le logiciel n'a pas été faite pour les raisons précédemment citées.

Les bêtabloquants étaient considérés comme étant des IMP uniquement lorsqu'utilisés en cas d'insuffisance cardiaque, or, nous avons considéré que la totalité de nos patients étaient insuffisants cardiaques au vu de l'âge de la population étudiée. Peut-être la part des IMP ayant pour origine les bêtabloquants a-t-elle été surestimée ?

Enfin, les IMP détectées ne tiennent pas compte de l'ordonnance globale du patient. Par exemple, un patient insuffisant cardiaque avec une composante également oedémato-ascitique devant bénéficier d'un traitement diurétique important mêlant de forte doses de furosémide et un peu d'aldactone devra peut-être également bénéficier d'une supplémentation potassique du fait des doses majeures de furosémide, l'aldactone ne suffisant pas à compenser à lui seul les pertes potassiques engendrées par le furosémide. Pour autant, sera détecté sur son ordonnance une interaction médicamenteuse de niveau 4 contre indiquée. Cet exemple illustre les limites de l'automatisme et l'intérêt d'un œil humain sur la prescription.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au moins **une ordonnance par jour**, visualisée par un urgentiste comporte une IMP de haut grade. Si cette IMP était détectée dès l'admission et prise en compte, cela contribuerait largement à réduire la prévalence de ces IMP. Pour cela, plusieurs aides existent et notamment une liste de critères STOPP/START créée en 2008 (39) et remise à jour en 2015 (40) permettant d'améliorer significativement la qualité des prescriptions. Appliqués dans les 72 heures après l'admission, leur utilisation réduirait le risque d'effets indésirables et la durée des séjours.

C'est également un message fort de prévention adressé aux médecins traitants qui renouvellent les ordonnances. Mieux prescrire chez le sujet âgé est un vrai enjeu de santé publique car les personnes âgées sont plus fragiles et vulnérables. (41) Chaque patient est un cas particulier qu'il faut considérer sans règle de prescription absolue et mettre en balance le profil du patient avec le soulagement de sa plainte.

Les **molécules concernées** par les IMP ne semblent pas inutiles à retenir car un très faible nombre de médicaments représentent à eux seuls la majorité des IMP. Une vigilance particulière devra donc être accordée lors de la prescription des bêtabloquants, de l'amiodarone, de la flécainide, de la spironolactone ainsi qu'à la prescription de l'escitalopram, de l'hydroxyzine. Enfin, il faut se méfier de l'association des anti-coagulants et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Cette étude a également permis à la startup Synapse (42) de renforcer deux algorithmes informatiques utilisés dans l'application, bien qu'il ne s'agissait pas là de l'objectif principal : la capacité à reconnaître les noms des médicaments et la capacité à détecter les interactions médicamenteuses. Cette application utilise le concept d'intelligence artificielle pour reconnaître les médicaments par leur DCI et détecter les IMP en se basant sur les informations du thésaurus. Il représente un véritable outil moderne d'aide à la prescription permettant de limiter les IM et il intègre également l'outil STOPP/START (annexe 4).

Ce travail est donc la première étape d'une grande étude bordelaise concernant les IMP chez le sujet âgé. Cette prévalence élevée, soutenue par une puissance importante liée à

la largeur de notre échantillon nous donne envie d'aller plus loin et de se poser d'autres questions : Les motifs d'admission des patients de notre échantillon sont-ils en rapport avec les effets indésirables des IMP qu'ils présentent ?

Cette étude a de plus, été valorisée par une présentation orale effectuée au 35^{ème} congrès annuel de l'International Conference on Pharmacoepidemiology (ICPE) qui est le plus grand congrès de pharmacologie, organisé chaque année par la société internationale de pharmaco épidémiologie. Il a eu lieu à Philadelphie du 24 au 28 août 2019.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013: 9-11.
2. Interactions médicamenteuses - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité le 21 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
3. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2015;33(13):1453-9.
4. Afssaps. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005; 5-7.
5. Wyles H, Rehman HU. Inappropriate polypharmacy in the elderly. *Eur J Intern Med*. sept 2005;16(5):311-3.
6. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 16 janv 2002;287(3):337-44.
7. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 7 avr 2015;13:74.
8. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005; 5-8.
9. Automédication : les bonnes pratiques [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité le 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/patient/sante/automedication-bonnes-pratiques>
10. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, Provin MP, Lima DM, Amaral RG. Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study: Potential drug-drug interactions. *Geriatr Gerontol Int*. déc 2017;17(12):2336-46.
11. Beers MH, Storrie M, Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. *Ann Intern Med*. 1 janv 1990;112(1):61-4.
12. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé, Iatrogenic drug risk in elderly patients. *Gérontologie Société*. 1 avr 2009;25 / n° 103(4):93-106.

13. SFMU. 10ème conférence de consensus. Prise en charge de la personne âgée de plus de 75 ans aux urgences. 5 déc 2003;11-12.
14. Pepersack T. La prescription inappropriée en gériatrie. Rev Med Brux. 2013;4-5.
15. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Rev Mal Respir. 1 nov 2004;21(5):25-32.
16. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly: Clinical Implications. Clin Pharmacokinet. 1998;35(1):49-64.
17. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. juill 2008;42(7):1017-25.
18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. janv 2014;13(1):57-65.
19. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. Fundam Clin Pharmacol. févr 2015;29(1):106-11.
20. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med. déc 2001;38(6):666-71.
21. Lair A. Co-prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les sujets âgés : étude à partir des données de l'Assurance Maladie française. Mémoire de M2 en santé publique, Bordeaux: Université de Bordeaux, ISPED; 2017.
22. Letinier L. Estimation de la prévalence et description des situations à risque d'interactions médicamenteuses en France à partir des données de l'assurance maladie. Thèse médecine, Bordeaux: Université de Bordeaux; 2017.
23. Vial T, Saint-Salvi B. Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM : rôle et mode de fonctionnement. : 1-5.
24. Bagheri H, Barbot F, Bardou M, Bavoux F, Becquemont L, Berdai D. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses. Med-line. Paris; 2018. 458.
25. Gören Z, Demirkapu MJ, Akpınar Acet G, Çali S, Gülçebi Idriz Oğlu M. Potential drug-drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. Turk J Med Sci. 2017;47:47-54.

26. Ismail M, Noor S, Harram U, Haq I, Haider I, Khadim F, et al. Potential drug-drug interactions in outpatient department of a tertiary care hospital in Pakistan: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. déc 2018 [cité le 12 août 2019];18(1). Disponible sur: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3579-7>
27. Paille F. [Over-consumption of drugs by elderly patients]. *Thérapie*. 2004;59(2):215-22.
28. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [Internet]. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019 [cité le 3 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15767>
29. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. avr 2012;60(4):616-31.
30. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 9 juill 2007;63(8):725-31.
31. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. avr 2007;32(2):113-21.
32. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2007;16(6):641-51.
33. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department: A Prospective Survey. *Drugs Aging*. juin 2009;26(6):475-82.
34. Projections de population 2013-2050 pour les départements et les régions | Insee [Internet]. [cité le 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2859843#documentation>
35. Doucet J, Queneau P, Paille F. « Alléger » l'ordonnance exige de la méthode. 16 déc 2008;(130):969-73.
36. Jean-Baptiste B, Somme D. La personne âgée malade, particularités épidémiologiques, psychologiques et thérapeutiques. *Rev Prat*. avr 2016;66:177-83.
37. Castilho ECD, Reis AMM, Borges TL, Siqueira LDC, Miasso AI. Potential drug-drug

interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* févr 2018;25(1):3-13.

38. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR, et al. Polypharmacy and potential drug–drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm.* oct 2017;39(5):1119-27.

39. O’Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med.* févr 2010;1(1):45-51.

40. Dalleur O, Lang PO, Boland B. La nouvelle version des critères STOPP/START adaptée en français. *Pharmactuel* [Internet]. 3 janv 2016 [cité le 3 août 2019];49(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1095>

41. Hughes SG. Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution? *Br J Clin Pharmacol.* déc 1998;46(6):531-3.

42. L’IA dédiée au bon usage du médicament [Internet]. *Synapse Medicine.* [cité le 3 août 2019]. Disponible sur: <https://synapse-medicine.com/>

Annexe 1. Questionnaire du logiciel DX Care

The screenshot displays the DX Care software interface. At the top, there is a menu bar with options like 'Fonctions Transversales', 'Mon Patient', 'Imprimer', 'Autres Fonctions', 'Mon Environnement', 'Ma Connexion', and 'Paramétrage'. Below the menu, a patient ID '17036270991 - 9780 - 18/11/2017 - 18/11/2017 - (PEL Urgences)' is visible. On the right, patient details are shown: 'Date de naissance : 05/05/1987', 'Nom de naissance :', 'Taille :', 'Surface :', 'Poids :', and 'L.M.C :'. The main content area is titled 'URGENCES - Urgences Adultes PEL V2' and contains several sections for data entry:

- Interrogatoire**: Includes tabs for 'Examen clinique général', 'Explorations et Avis', 'Prise en charge', 'Epilepsie', 'Traumatisme crânien', 'Sepsis', and 'Conclusion'.
- Médecin responsable**: A dropdown menu for selecting the responsible physician.
- Traitements**: A large text area for recording treatments.
- Antécédents**: A large text area for recording medical history.
- Allergies**: A section for recording allergies.
- Mode de vie**: A list of checkboxes for lifestyle factors:
 - Seul(e) à domicile
 - Domicile avec famille
 - RPA (résidence pour personnes âgées)
 - EHPAD (maison de retraite médicalisée)
 - Famille d'accueil
- Autonomie**: A list of checkboxes for autonomy levels:
 - Totalement autonome
 - Dépendance pour la marche
 - Dépendance pour l'hygiène
 - Dépendance pour l'alimentation
 - Incontinence
 - Dépendance totale
- Vaccination antitétanique**: A list of checkboxes for tetanus vaccination status:
 - À jour
 - Non à jour
 - Inconnu
- Quick Test**: A list of checkboxes for quick test results:
 - Positif
 - Négatif
 - Non réalisé
- Si vaccination antitétanique n° de lot**: A dropdown menu for recording the lot number.
- Si sérothérapie n° de lot**: A dropdown menu for recording the lot number of serotherapy.
- Autres vaccinations**: A text area for recording other vaccinations.
- Aides au domicile**: A text area for recording home care assistance.

Annexe 2. Déclaration à la CNIL



RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

2114772 v 0

du 30 octobre 2017

Monsieur EVRARD Grégoire
CHU BORDEAUX
PLACE AMELIE RABA LEON
33076 BORDEAUX

À LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : CHU BORDEAUX

Service : POLE URGENCES ADULTES - SAMU PELLEGRIN

Adresse : PLACE AMELIE RABA LEON

Code postal : 33076

Ville : BORDEAUX

N° SIREN ou SIRET :

263305823 00316

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél. : 0556794826

Fax. : 0556794826

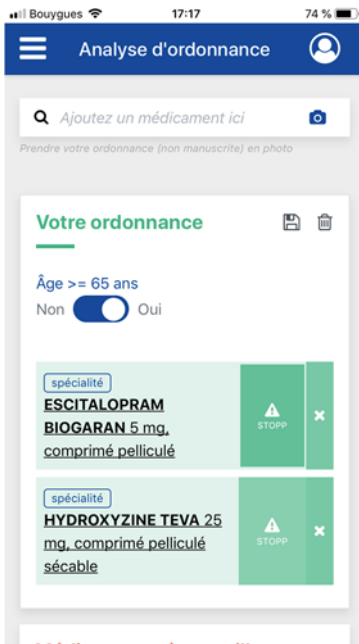
Traitement déclaré

Finalité : ÉVALUER LA PRÉVALENCE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PAR UNE ÉTUDE
OBSERVATIONNELLE DANS UN SERVICE D'URGENCE

Fait à Paris, le 30 octobre 2017
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

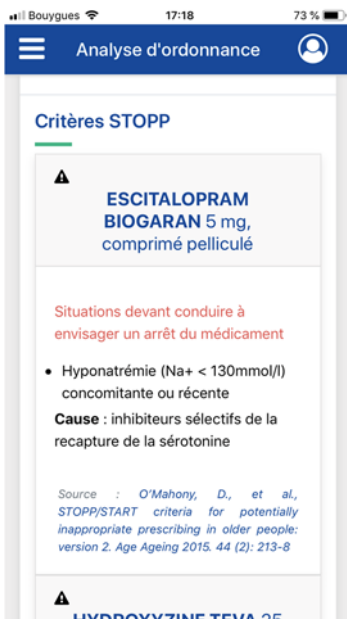
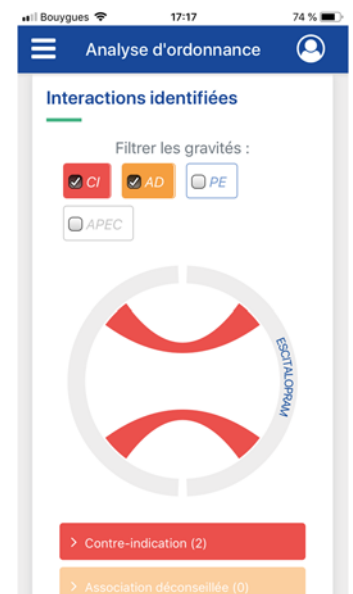
Annexe 3. Application Synapse



Je rentre à la main (ou en prenant en photo l'ordonnance) les médicaments de mon ordonnance à analyser.

Je coche : Age > ou = à 65 ans.

L'application synapse me détecte automatiquement les IMP concernées par cette prescription, elle me les détaille également si je clique sur l'onglet « Contre indication ».



Pour aller plus loin, je peux également cliquer sur le « STOPP » à côté de chaque molécule, qui m'ouvrira une consigne correspondant aux critères STOPP/START.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.