

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

Soutenu le 02 avril 2012,

par **Romain REBOUL**

Né le 11 février 1985 à Manosque (04)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----o0o----

REFLEXION PLURIDISCIPLINAIRE SUR LA PRISE EN
CHARGE MEDICAMENTEUSE DU PATIENT AGE. QUEL
IMPACT PEUT AVOIR LE PHARMACIEN HOSPITALIER ?

----o0o----

JURY

Président Mme le Pr PISANO Pascale

Membres M. le Pr CALOP Jean

 M. Le Dr POUROY Bertrand

 M. le Dr ROCQUAIN Julien

 Mme le Dr GALLET Sylvie



**FACULTÉ DE PHARMACIE
DE MARSEILLE**



**UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE
AIX-MARSEILLE II**

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : P. VANELLE

Vice-Doyens : F. DIGNAT-GEORGE, P. CHARPIOT, H. PORTUGAL

Chargés de Mission : P. GALLICE, A. NICOLAY, F. DEVRED.

Doyens honoraires : J. REYNAUD, P. TIMON-DAVID

Professeurs émérites : G. BALANSARD, J. SAMPOL

Professeurs honoraires : A. ARNOUX, J. BARBE, C. BRIAND, J. CATALIN, A. CREMIEUX, A. CREVAT, B. CRISTAU, G. DUMENIL, A. DURAND, D. GARCON, M. JALFRE, J. JOACHIM, M. LANZA, F. LUCCIONI, J. MALDONADO, P. REGLI, J-C. SARI, J-C. SOYFER, A. VIALA,

Chef des Services Administratifs : Mme F. GAUREL

Chef de Cabinet : Mme M. HERMEL

Responsable de la Scolarité : E. ABELA

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Jean-Pierre REYNIER

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

V. PEYROT
H. KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

Y. BARRA

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

J.-P. REYNIER
Ph. PICCERELLE

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

L. BLASCO

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

R. GILLI
Mme O. RIMET-GASPARINI
Mme P. BARBIER
F. DEVRED
Mlle M. CARRE
G. BREUZARD
A. AURRAND-LIONS

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

E. SEREE PACHA
Mme V. REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

P. PRINDERRE
E. CAUTURE
Mme V. ANDRIEU
Mme M.-P. SAVELLI-BOUKHALED

NUTRITION ET DIETETIQUE

L. TCHIAKPE

A.T.E.R.

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

C. SAUZET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

Ph. CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

J.-P. BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme F. DIGNAT-GEORGE
Mme L. CAMOIN-JAU
Mme F. SABATIER

MICROBIOLOGIE

J.-M. ROLAIN

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE
ET ZOOLOGIE

Mme N. AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

R. CALAF
Mme D. JOURDHEUIL-RAHMANI
T. AUGIER
E. LAMY
Mme A. BERTAUD
Mme C. CERINI
Melle E. TELLIER

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme N. BARDIN
Mlle D. ARNOUX
Mlle A. LEROYER

MICROBIOLOGIE

Mme M. LAGET
Mlle J. CHEVALIER
M. DE MEO
Mme A. DAVIN-REGLI
Mlle V. ROUX
P. COLSON
F. BITTAR

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE
ET ZOOLOGIE

Mme C. DI GIORGIO
A. DUMETRE
Mme M. CASANOVA

A.H.U.

HEMATOLOGIE IMMUNOLOGIE

R. LACROIX

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE
ET ZOOLOGIE

Mlle A. COHEN

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

H. PORTUGAL

CHIMIE GENERALE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

P. GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE
THERAPEUTIQUE

P. RATHELOT

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

P. VANELLE
T. TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme E. OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme A.-M. PENET-LOREC

CHIMIE GENERALE – PREVENTION DES RISQUES
ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

T. ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. LAMBERT

DROIT PHARMACEUTIQUE OFFICINAL ET GESTION DE
LA PHARMAFAC

J.-B. GRASSI

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

J.-P. CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme M.-D. STEINMETZ-RASCOL
Mme A. FAVEL
Mme J. MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

J. KALOUSTIAN
Mme E. SCHREIBER
Mme B. ALBANESE
Mme C. DEFOORT
A. NICOLAY
Mme C. ODDOZE
Mme E. SASTRE

CHIMIE GENERALE

J.-M. MIANE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

P. BROUANT
J.-P. REBOUL
Mme S. FRANCO-ALIBERT
Mme C. DUCROS

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

A. MAHAMOUD

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

A. GELLIS
A. VAILLE
M. CROZET
C. CURTI
P. VERHAEGHE

HYDROLOGIE

Mme C. DIANA

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

R. ELIAS
Mme V. MAHIU - LEDDET
Mlle S.-S. BUN
Mme B. BAGHDIKIAN

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE et NUTRITION

Mme E. LOMBARD

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE
THERAPEUTIQUE

M. MONTANA

ATER

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mlle J. BROGGI

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. SINCE

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Pascale PISANO

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme D. BRAGUER

PHARMACODYNAMIE

Mme P. PISANO

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

A. ILIADIS

TOXICOLOGIE GENERALE

B. LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme F. GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

Mme S. MOUTERDE-MONJANEL
Mlle A.-M. SCOTTO DI TELLA
B. GUILLET

PHYSIOLOGIE

Mme S. LORTET
Mme E. MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

H. BUN
J. CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

P-H. VILLARD
S. HONORÉ
Mme C. SOLAS-CHESNEAU
Mme M-A. ESTEVE

A.H.U.	
---------------	--

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

Mlle R. FANCIULLINO

ATER	
-------------	--

PHARMACODYNAMIE

N. FRANCES

CHARGES DE COURS A LA FACULTE

Madame N. AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Monsieur P. BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Madame M. C. BONGRAND, Pharmacien-Praticien hospitalier
Madame M. BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Monsieur G. CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Madame N. FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Madame S. GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Madame P. MELÉ, Pharmacien Inspecteur Régional
Madame C. PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
Monsieur A. RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
Monsieur J. M SCHNEIDER, Pharmacien Biologiste-Praticien hospitalier
Monsieur B. TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier.

Mise à jour le, 29 octobre 2010

**« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »**

A Madame le Professeur Pascale PISANO,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail.

Je vous remercie pour la qualité de vos cours de pharmacologie durant mes années de faculté et pour votre disponibilité en tant que chef de service.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean CALOP,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. C'est une réelle satisfaction d'être juger sur ce travail par le précurseur de la pharmacie clinique en France.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bertrand POUROY

Je suis heureux que tu ais accepter de participer à ce jury de thèse. Je te remercie pour la qualité de ton encadrement à Oncopharma, où tu nous transmets tes solides connaissances en cancérologie et ta passion pour ce métier. Je te remercie également pour ta bonne humeur et te prie d'accepter l'expression de ma sincère amitié.

A Madame le docteur Sylvie GALLET

Tu as accepté de m'accueillir dans ton service de soin et de m'intégrer à ton équipe et je t'en remercie grandement. J'ai appris énormément sur la prise en charge des patients âgés grâce à toi. Je garderai en mémoire ta gentillesse vis-à-vis des patients, de leur famille et du personnel du service.

Je te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance. Merci encore de m'avoir codirigé pour ce mémoire.

A Monsieur le docteur Julien ROCQUAIN

Je te remercie grandement de m'avoir proposé de réaliser ce travail et de m'avoir fais profiter de tes compétences. Je te remercie aussi pour tout ce que tu m'as appris, avec ton enthousiasme sans faille, durant cette année passée à l'hôpital d'Aubagne. Tu m'as fais profiter de ta vision du métier de pharmacien hospitalier que je partage désormais. Je te prie d'accepter l'expression de ma sincère amitié.

Je remercie sincèrement Carine, Caroline et tout le personnel de la pharmacie de l'hôpital d'Aubagne ainsi que le personnel du Court Séjour Gériatrique.

Je remercie les personnes contactées pour ce travail : Madame le docteur Marie Laure Laroche, Monsieur le docteur Stanislas Bataille, Madame le docteur Marie Josèphe Jean Pastor.

A tous les internes, préparateurs, externes et pharmaciens que j'ai côtoyé durant ces cinq années, je ne peux tous vous citer mais je tiens à remercier mes premiers co-internes lors de cette formidable année de FFI à la Timone : Eléna bien sur, Chloé, Emma, Aurore, Béné ... et mes supers co-internes de ce dernier stages marseillais : Christophe, Claire, Nico, Vincent, Johanna, Anne, Amélie, Orianne, Justine, Florent ... Merci les copinous !!!

A Fanny, Marie-Ca, Laurie et Cécile.

A tous mes amis de promo et tout particulièrement Anthony et Alice.

A Marine, pour la patience et la compréhension dont tu fais toujours preuve à mon égard, pour ton soutien et ta présence dans les bons comme dans les mauvais jours. En témoignage de mon respect et de tout mon amour.

A mes parents, ma sœur, mes grands-mères, et à toute ma famille, pour avoir toujours été là pour moi, pour m'avoir toujours soutenu. Que cette thèse témoigne de tout mon amour.

A la mémoire de mon grand-père, qui aurait été si fier d'être là et à qui je dédie cette thèse.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES :	4
LISTE DES TABLEAUX :	6
LISTE DES ANNEXES :	7
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	8
INTRODUCTION :	11
PREMIERE PARTIE :	
L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE	14
I. DEFINITIONS :.....	15
a) <i>A quel âge devient-on âgé ?</i>	15
b) <i>Définitions des termes : « iatrogénie médicamenteuse », « effet indésirable », « erreur médicamenteuse », « événement indésirable médicamenteux »</i>	16
II. « LE POPY BOOM » ET SES PRINCIPALES PROBLEMATIQUES.....	18
III. LE SUJET AGE : PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES	22
a) <i>Système cardiovasculaire</i>	22
b) <i>Fonction rénale</i>	23
c) <i>Système gastro-intestinal</i>	25
IV. LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE.....	27
a) <i>Problématique générale</i>	27
b) <i>Les médicaments contre-indiqués chez le sujet âgé</i>	30
c) <i>Le principe de MPI</i>	31
d) <i>Lien entre MPI et morbi-mortalité</i>	38
V. RECOMMANDATIONS, REFERENTIELS, TEXTES REGLEMENTAIRES.....	41
a) <i>La Certification V2010</i>	43

DEUXIEME PARTIE :

APPORTS DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA PRISE EN CHARGE

MEDICAMENTEUSE DU SUJET AGE AU CH D'AUBAGNE 49

I. ADAPTATION POSOLOGIQUE A LA FONCTION RENALE : LE CHOIX DE LA FORMULE N'EST PAS SANS INCIDENCE !..... 50

a) *Matériel et Méthodes* :..... 54

b) *Résultats* :..... 55

II. EPP SUR LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU SUJET AGE A L'HOPITAL D'AUBAGNE 59

a) *Matériel et Méthode* 60

b) *Résultats du premier audit.* 64

c) *Actions correctives instaurées*..... 71

d) *Résultats du deuxième audit et comparaison statistique avec le premier* 75

DISCUSSION : 84

CONCLUSION ET PERSPECTIVES : 91

ANNEXES : 95

BIBLIOGRAPHIE : 111

Liste des figures :

Figure 1 : Evolution de la consommation médicamenteuse avec l'âge.....	20
Figure 2: Instructions du manuel de certification pour le critère 20b.....	46
Figure 3 : Chez le sujet âgé, MDRD estime mieux le DFG que CG	52
Figure 4 : Moyenne des clairances estimées selon les 3 formules	55
Figure 5 : prescriptions dont l'adaptation de posologie est différente selon la formule utilisée	57
Figure 6 : Patients (n=21) pour lesquels il y aurait ou non une contre-indication à un médicament à élimination rénale selon la formule utilisée	58
Figure 7 : Grille d'audit HAS 2009	63
Figure 8 : grille utilisée pour notre audit.....	63
Figure 9 : Résultats du premier audit sur l'ensemble du Centre Hospitalier (n = 134 patients > 75 ans).....	65
Figure 10 : Résultats du Court Séjour Gériatrique (1 ^{er} audit) n = 13 patients	66
Figure 11 : Résultats de la médecine interne (1er audit) n = 16 patients.....	66
Figure 12 : Résultats de la chirurgie (1er audit) n = 15 patients.....	67
Figure 13 : Résultats de la pneumologie/cardiologie (1er audit) n = 12 patients	67
Figure 14 : Résultats de la SSR (1er audit) n = 18 patients	68
Figure 15 : Résultats de l'ULSD (1er audit) n = 30 patients.....	68
Figure 16 : Résultats de l'EHPAD (1er audit) n = 30 patients.....	69
Figure 17 : Résultat tous services confondus des 3 premiers critères selon si l'on considère la zopiclone comme une BZD ou non	69

Figure 18 : Palmarès des 15 MPI les plus prescrits chez les sujets âgés le jour du 1er audit ..	70
Figure 19 : sigle MPI>75 ans sur le libellé PHARMA®	72
Figure 20 : Opinion pharmaceutique concernant du torental ® et du lexomil ®	74
Figure 21 : l'opinion pharmaceutique a été lue (« carton vert ») par le prescripteur, le torental ® arrêté (main bleue) et le lexomil ® prescrit en "si besoin"	74
Figure 22 : commentaires au niveau de la fiche produit du logiciel PHARMA ®	75
Figure 23 : Comparaison tous services confondus.....	76
Figure 24 : Comparaison court séjour gériatrique n = 14 patients pour le deuxième audit ...	77
Figure 25 : Comparaison de la Médecine interne n = 16 patients pour le deuxième audit	77
Figure 26 : Comparaison de la chirurgie n = 7 patients pour le deuxième audit.....	78
Figure 27 : comparaison de la Pneumo/Cardio n = 10 patients pour le deuxième audit	78
Figure 28 : Comparaison de la SSR n = 14 patients pour le deuxième audit	79
Figure 29 : Comparaison de l'USLD n = 28 patients pour le deuxième audit.....	79
Figure 30 : Comparaison de l'EHPAD n = 32 patients pour le deuxième audit.....	80
Figure 31 : Comparaison du nombre d'unités de MPI prescrits 2010 versus 2011	83

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Evolution de la proportion de patients de plus de 75 ans au CH d'Aubagne sur les 4 dernières années (2006- 2010), hors services gériatriques, maternité et gynécologie-obstétrique.....	19
Tableau 2 : Changements pharmacocinétiques chez le sujet âgé.	26
Tableau 3 : Les 30 médicaments les plus vendus en 2000 chez les plus de 65 ans . (Remarque : le Fonzylane® et le Di-antalvic® ont depuis été retirés du marché en 2011)	29
Tableau 4 : Classification des MPI selon ZHAN <i>et al</i> (<i>en italique les molécules non commercialisées ou n'étant plu commercialisées en France</i>)	34
Tableau 5 : les MPI référencés au CH d'Aubagne (le noctran ® et la mépronizine® sont maintenant retirés)	35
Tableau 6 : effets des interventions pharmaceutiques sur la diminution de prescription des MPI	40
Tableau 7 : Classification de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique proposée par l'ANAES	51
Tableau 8 : Evolution de la consommation de MPI des services de gériatrie sur un an	81

Liste des annexes :

Annexe 1: critère 20a de la certification V2010.....	96
Annexe 2 : critère 1f de la certification V2010.....	97
Annexe 3 : Fiche dense de l'EPP "prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » présentée aux experts HAS lors de la visite de certification	98
annexe 4 : Procédure "prescription médicamenteuse chez les plus de 75 ans"	102
annexe 5 : document envoyé aux médecins libéraux, prescripteurs pour le HAD.....	103
annexe 6 : retrait AMM Equanil	104
annexe 7 : retrait AMM Mépronizine	105
annexe 8 : retrait AMM du Noctran.....	107
annexe 9 : Retrait AMM meprobamate	109
annexe 10 : Liste des travaux personnels	110

Liste des abréviations utilisées

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

AVK : Anti-Vitamine K

BZD : Benzodiazépines

CG : Cockcroft et Gault

CI : Contre-indication

CLCr : Clairance de la Créatinine

CPGF : Collège Professionnel des Gériatres Français

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DIM : Département d'Information Médicale

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes âgées Dépendantes

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

IDE : Infirmières Diplômées d'Etat

INSEE : Institut National des Statistiques et Etudes Economiques

LP : Libération Prolongée

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACA : Provence Alpes Côte d'Azur

PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

SMR : Service Médical Rendu

SC : Surface Corporelle

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

UF : Unité fonctionnelle

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

Résumé

La croissance démographique de la population âgée est actuellement en pleine expansion. Les évènements indésirables médicamenteux sont fréquents et souvent graves chez les sujets de plus de 75 ans du fait principalement de modifications pharmacocinétiques affectant cette population. Cette iatrogénie est favorisée par la polymédication et tout particulièrement par certains « médicaments potentiellement inappropriés », définis comme des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres pour cette classe d'âge. Prévenir les évènements indésirables médicamenteux chez le sujet âgé est devenu un des principaux enjeux de santé publique de notre société. Afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients âgés au Centre Hospitalier d'Aubagne, une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) « pluridisciplinaire » mais coordonnée par l'équipe pharmaceutique a été réalisée. Un premier audit a été effectué et des actions d'améliorations ont été menées pour notamment diminuer les prescriptions de « médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé ». Une réflexion sur l'adaptation posologique à la fonction rénale chez le patient de plus de 75 ans, et notamment sur le choix de la formule à utiliser a également été menée. Les actions entreprises, notamment en optimisant la validation pharmaceutique des prescriptions informatisées, couplées à une présence pharmaceutique au sein des services de gériatrie, ont permis d'obtenir des résultats très intéressants.

Mots clés :

Sujet âgé, iatrogénie, pharmacien hospitalier, évaluation des pratiques professionnelles, pluridisciplinarité

Introduction :

De par ses connaissances et ses compétences transversales, le pharmacien hospitalier est un des professionnels de santé les plus polyvalents au sein des établissements de santé. Il est responsable d'activités à la fois nombreuses et variées : gestion du circuit du médicament et des dispositifs médicaux, responsable de la stérilisation des instruments chirurgicaux, de la qualité des fluides médicaux, de la reconstitution des anticancéreux injectables, des vigilances sanitaires... Le pharmacien hospitalier est avant tout le professionnel du médicament et à ce titre, il se doit de mettre au profit des patients son expertise pharmaceutique. Les textes de loi donnent d'ailleurs au pharmacien des établissements de santé publics et privés la responsabilité du bon usage des médicaments et notamment l'arrêté du 6 Avril 2011 qui soumet les prescriptions de tout patient hospitalisé à une validation.

La validation pharmaceutique doit tenir compte des propriétés pharmacologiques des médicaments et d'éventuelles interactions médicamenteuses, mais également de la physiologie du patient : existence d'une insuffisance rénale ou hépatique par exemple.

L'âge du patient est primordial pour la validation pharmaceutique d'une ordonnance. La loi de santé publique du 9 août 2004 a retenu dans ses objectifs prioritaires l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. Le manuel de certification des établissements de santé le plus récent (V2010) insiste également sur ce point en consacrant une partie entière (l'item 20 b) à la prévention de l'iatrogénie chez le sujet âgé.

Les études démographiques font apparaître que la population française compte une part de plus en plus importante de personnes âgées. En 2050, une personne sur trois aura plus de 60 ans ! Cette tendance est encore plus accentuée en région PACA. La proportion de patients de plus de 75 ans hospitalisés au sein du centre

hospitalier Edmond Garcin d'Aubagne à augmenté plus de de 5% en quatre ans. Les sujets âgés sont les plus concernés par les soins de santé puisqu'ils sont souvent atteints de pathologies chroniques et multiples. Il en résulte une polymédication à l'origine d'une iatrogénie plus élevée. Cette iatrogénie n'est pas seulement la conséquence du nombre de molécules absorbées. Les effets indésirables sont aussi la résultante d'une pharmacologie et/ou d'une pharmacocinétique différentes entre certains médicaments et l'organisme des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. C'est ainsi que certaines molécules sont décrites comme « potentiellement inappropriées » chez le patient âgé.

C'est dans ce contexte que nous avons mis en œuvre une réflexion et des actions d'amélioration du bon usage du médicament chez le sujet âgé au sein de l'hôpital d'Aubagne.

Ces réflexions se sont en premier lieu orientées vers l'adaptation posologique à la fonction rénale du sujet âgé et à l'incidence du choix de la formule d'estimation de la clairance à la créatinine : CG ou MDRD sur cette adaptation posologique.

Notre travail s'est ensuite tourné de manière plus générale sur les prescriptions médicamenteuses du patient de plus de 75 ans. Nous avons créé une EPP sur ce thème, constituée de deux audits réalisés à 6 mois d'intervalle pendant lesquels des actions d'améliorations ont été menées.

Première partie :

L'iatrogénie médicamenteuse chez le

sujet âgé

I. Définitions :

a) **A quel âge devient-on âgé ?**

L'âge qui nous fait entrer dans la vieillesse est très variable selon les époques, les cultures, notre propre opinion... Un des plus anciens dictionnaires, celui de Richelet au XVIIème siècle définit le « vieillard » comme « un homme de 40 à 70 ans, d'ordinaire jaloux, soupçonneux, avare, se plaignant toujours et pas capable d'amitiés » Au delà, Richelet place l'âge décrépit, reprenant ainsi une distinction que l'on trouvait dans les guides de santé, entre la vieillesse « verte et crue » et la vieillesse « décrépite ». Cette distinction peut se retrouver aujourd'hui dans les termes 3ème âge et 4ème âge ou dans la traduction anglo-saxonne young-old et old-old.

En prenant en compte des caractéristiques sociales, un homme peut être considéré âgé lorsqu'il atteint l'âge de la retraite professionnelle soit plus ou moins 60 ans en France. L'OMS retient l'âge de 65 ans pour tous les pays, sans distinction du niveau socio-économique. L'âge moyen des patients en institution gériatrique est d'environ 85 ans ; cet âge reflète donc la perte d'autonomie, critère pouvant également définir la vieillesse.

Dans ses travaux et rapports sur la personne âgée, l'HAS définit une personne âgée comme une personne ayant un âge supérieur à 75 ans ou supérieur à 65 ans et polypathologique. Pour la suite de cette thèse et pour notre étude nous considérerons un sujet âgé comme ayant plus de 75 ans révolus.

b) Définitions des termes : « iatrogénie médicamenteuse », « effet indésirable », « erreur médicamenteuse », « événement indésirable médicamenteux »

Le terme « iatrogénie » provient du grec iatros, médecin et génos, l'origine ; il signifie donc littéralement « qui est provoqué par le médecin ». Par extension, l'iatrogénie médicamenteuse correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments.

D'après le dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, élaboré sous l'égide de la société française de pharmacie clinique, l'effet indésirable d'un médicament (EI) est une réaction nocive non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la correction ou la modification d'une fonction physiologique. Ceci correspond au terme anglais Adverse Drug Reaction (ADR).

Un effet indésirable grave est caractérisé par un des cinq facteurs de gravité suivant:

- le décès,
- la mise en jeu du pronostic vital,
- une invalidité ou une incapacité permanente,
- une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- ou enfin une anomalie ou une malformation congénitale

(Art.R. 5121-153 du code de la santé publique).

Un EI est dit inattendu lorsque sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

L'erreur médicamenteuse (EM) ou medication error (ME) est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Elle représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Une erreur médicamenteuse peut concerner toutes les étapes du circuit du médicament et est par définition évitable. Elle peut être avérée ou potentielle si elle a été détectée et interceptée avant l'administration au patient.

Contrairement à un effet indésirable, un événement indésirable est défini comme toute manifestation inopportune survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament.

II. « Le papy boom » et ses principales problématiques

Le vieillissement de la population française est une réalité largement décrite. D'après l'Insee, la proportion de personnes âgées de plus de 75 ans au 1er janvier 2011 est de 8,9 % en France soit près de 6 millions de personnes. Cette proportion est en augmentation et en 2050, près de 1 habitant sur 3 aura plus de 60 ans. On notera que le papy boom est d'abord un mamy boom, au sens où les femmes bénéficient d'une espérance de vie plus longue que les hommes.

Les personnes âgées représentent avant tout la catégorie de la population la plus concernée par les soins de santé. A titre d'exemple, jusqu'à 25 % des patients admis au service d'accueil des Urgences ont plus de 75 ans (Laniece I. et al, 2008).

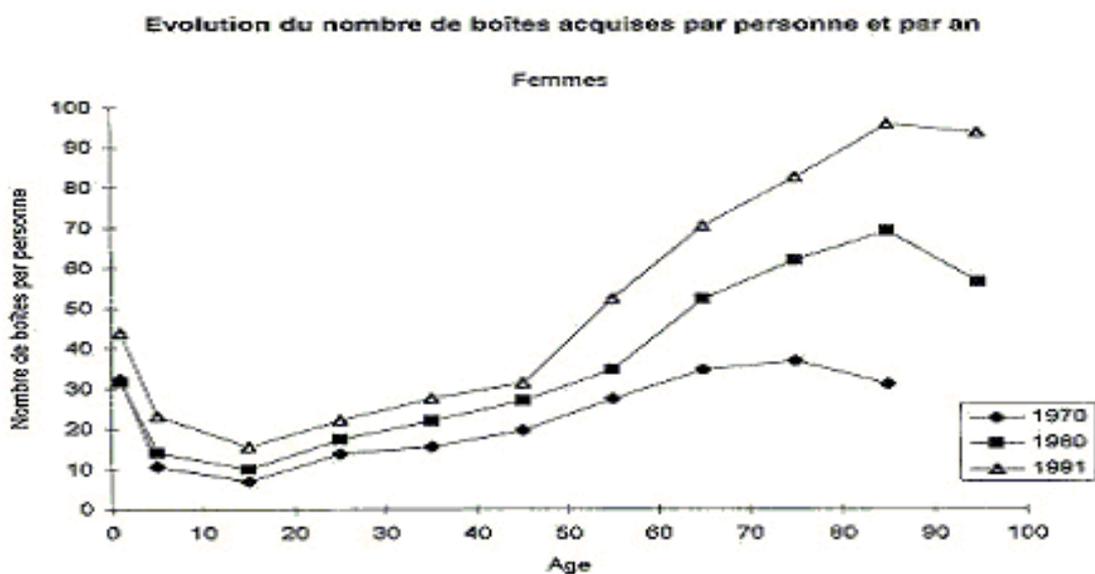
Au Centre Hospitalier d'Aubagne, cette tendance est encore plus marquée puisque ce sont près de 40% des entrants aux Urgences qui ont plus de 75 ans sur l'année 2010 (voir tableau 1). On remarquera l'évolution grandissante de cette proportion sur les dernières années.

Tableau 1 : Evolution de la proportion de patients de plus de 75 ans au CH d'Aubagne sur les 4 dernières années (2006- 2010), hors services gériatriques, maternité et gynécologie-obstétrique.

	2006	2010
Cardiologie		
Effectif global	1091	1296
Plus de 75 ans	640	776
% des plus de 75 ans	59%	60%
Chirurgie ambulatoire		
Effectif global	791	1611
Plus de 75 ans	29	156
% des plus de 75 ans	4%	10%
Chirurgie orthopédique et		
Effectif global	1345	877
Plus de 75 ans	381	292
% des plus de 75 ans	28%	33%
Chirurgie polyvalente		
Effectif global	1051	395
Plus de 75 ans	287	123
% des plus de 75 ans	27%	31%
Hôpital de jour		
Effectif global	870	955
Plus de 75 ans	199	429
% des plus de 75 ans	23%	45%
Médecine interne		
Effectif global	1950	1195
Plus de 75 ans	870	550
% des plus de 75 ans	45%	46%
O.R.L. Stomatologie		
Effectif global	201	70
Plus de 75 ans	35	19
% des plus de 75 ans	17%	27%
Pneumologie		
Effectif global	1074	7
Plus de 75 ans	418	3
% des plus de 75 ans	39%	43%
Réanimation		
Effectif global	295	249
Plus de 75 ans	126	112
% des plus de 75 ans	43%	45%
Urgences médicales et chirurgicales		
Effectif global	3162	3916
Plus de 75 ans	873	1528
% des plus de 75 ans	28%	39%

La **polymédication** touche en plus grand nombre les sujets âgés. En 2002, le taux de consommateurs de pharmacie (prescrite et non prescrite) sur une journée est de 85,6 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus (AUVRAY L *et al*, 2002). Les sujets de 65 ans et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments différents en une journée. Ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus. Le nombre de boîtes de médicaments acquises augmente de manière proportionnelle à l'âge et de façon constante au fil des décennies (voir figure 1).

Figure 1 : Evolution de la consommation médicamenteuse avec l'âge



Cette polymédication est la conséquence logique de l'état multipathologique des sujets âgés. En effet la fréquence de la plupart des maladies augmente avec l'âge et une personne âgée est en moyenne touchée par 5 pathologies (Grymonpre Re *et al*, 1988). Celle-ci est donc particulièrement importante pour les pathologies cardiaques, neurologiques, osseuses et ophtalmiques.

La conséquence majeure de la polymédication des sujets âgés est le **risque plus élevé de survenue d'un effet indésirable médicamenteux**. Une méta-analyse récente a montré que le nombre d'hospitalisations pour effet indésirable est quatre fois plus important chez les plus de 65 ans que dans le reste de la population (Beijer Hj *et al*, 2002). La gravité de ces effets indésirables, tel que le risque de chute, est accentuée par le déclin physique et cognitif des personnes âgées (Leipzig Rm *et al*, 1999, Moore Ar *et al*, 1999, Paterniti S *et al*, 1999).

La personne âgée est **exclue de la grande majorité des essais thérapeutiques** y compris de ceux concernant des molécules qui seront largement utilisées chez cette classe de la population. Très souvent, les individus inclus ne sont ni polypathologiques et ni sujets à une polymédication. Ils ne sont donc pas représentatifs de la population cible des thérapeutiques qui vont être utilisées à grande échelle. Il est donc très complexe pour le prescripteur d'extrapoler les résultats des essais cliniques à la pratique médicale courante (Herrera AP *et al*, 2010).

III. Le sujet âgé : particularités physiologiques et pharmacocinétiques

Le vieillissement est l'accumulation de changements physiologiques, au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire, plus ou moins nombreux, avec des variantes interindividuelles. Ces variantes font qu'il est **complexe** de définir précisément le vieillissement physiologique mais plusieurs caractéristiques sont reconnues comme étant intégrées à ce processus.

La plus décrite est la **perte d'activité au cours du temps des unités fonctionnelles de chaque organe** (néphrons pour le rein, alvéoles pour le poumon par exemple). Une autre caractéristique est la perturbation des processus de régulation entre les différentes cellules et organes. En conséquence, on observe des difficultés à maintenir une homéostasie dans des conditions de stress physiologique. Nous allons décrire brièvement par groupe d'organes les différents changements affectant le sujet âgé et par conséquent la pharmacocinétique des médicaments (voir tableau 2).

a) **Système cardiovasculaire**

L'âge avancé induit tout d'abord une réduction de l'élasticité et de la compliance de l'aorte et des autres artères de gros calibres (Vaitkevicius *Pv et al*, 1993). Il en résulte une augmentation de la pression artérielle systolique, une diminution de l'éjection ventriculaire gauche voire une hypertrophie ventriculaire gauche avec fibrose interstitielle (Chen *Ch et al*, 1998). La fréquence cardiaque chez le sujet âgé est en moyenne plus basse que celle du sujet jeune et le temps de conduction au

niveau du nœud sinusal est augmentée. De même, la réponse physiologique à un changement postural diffère selon l'âge. Chez un sujet jeune, la compensation s'effectue plutôt par une accélération de la fréquence cardiaque alors qu'elle s'effectue plus particulièrement grâce à une augmentation du volume d'éjection chez un sujet âgé (Lakatta Eg *et al*, 1990). Enfin, il est avéré que la tachycardie en réponse à un exercice physique est altérée avec l'âge (Rodeheffer Rj *et al*, 1984).

b) **Fonction rénale**

Le rein est l'organe le plus fréquemment touché lors de la vieillesse et l'**insuffisance rénale chronique constitue un réel problème de santé publique**, notamment chez les sujets de plus de 75 ans.

Avec l'âge, le rein subit des modifications anatomiques : une diminution de sa taille et de son poids de l'ordre de 20% (Lindeman RD *et al*, 1985). Ceci est dû en grande partie à la réduction de la masse rénale (Dunnill MS *et al*, 1973) qui reflète la diminution du nombre de néphrons (Mclachlan MS *et al*, 1978).

La fonction rénale est également diminuée sur le plan fonctionnel avec l'âge. Le flux sanguin rénal diminue de moitié entre 20 et 80 ans, à raison de 10% tous les 10 ans (Davies Df *et al*, 1950), en association avec une augmentation de la résistance des artères afférentes et efférentes glomérulaires (Mac Donald Rk *et al*, 1951). Ceci a pour conséquence une **diminution du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)** décrit dans une multitude d'études. Pour exemple, chez les hommes, la clairance de la créatinine diminue de 60 mL /min à 75 ans à 32 mL/min à 90 ans (de 54 à 29 chez les femmes) (Salive Me *et al*, 1995). La régulation du métabolisme du sodium est

limitée chez le sujet âgé. L'activité rénine plasmatique et l'aldostérone sont diminuées au repos et lors des réponses au stress (déplétion volumique par exemple) par rapport au sujet jeune (Crane Mj, 1975).

Concernant le métabolisme de l'eau, Miler *et al*, ont montré en 1991 que la concentration maximale des urines après restriction hydrique, qui est de 1200 mosm/L chez l'adulte jeune, n'excède pas 800 mosm/L après 65 ans et qu'une charge en eau de 15 mL/Kg est éliminée en deux fois plus de temps chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune. Enfin il est aussi reporté une diminution de la sensation de soif lors de la privation d'eau, ce qui est imputable à une activité renforcée de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (O'Neill Pa *et al*, 1992). Cela est notamment problématique pour les patients âgés lors des périodes de fortes chaleurs.

Cette insuffisance rénale chronique et souvent physiologique du patient âgé, se complique aussi, et plus souvent que chez le sujet jeune, d'**insuffisance rénale aigüe (IRA) fonctionnelle** (Rosenfeld Jb *et al*, 1987). Cette IRA peut être consécutive à une décompensation cardiaque ou à une déshydratation par exemple. **L'administration d'un médicament** peut induire une **insuffisance rénale aigüe organique (IRAO)** qui chez un patient âgé peut décompenser une IRA fonctionnelle préexistante.

Cette IRAO peut survenir par :

- **Toxicité tubulaire directe**, par nécrose tubulaire aigüe (NTA), exemple : produits de contrastes iodés, aminosides, cisplatine ...
- **Toxicité tubulaire indirecte**, par hémolyse (quinine, rifampicine), rhabdomyolyse (statines, fibrates), cristallurie par précipitation intra-tubulaire (méthotrexate, aciclovir)
- **Toxicité tubulo-interstitielle** (lithium)

- **Néphropathies tubulo-interstitielle aigües (NTIA) immunoallergiques**
(AINS, béta-lactamines, sulfamides ...)
- **Microangiopathie thrombotique aigüe (MTA)** : ciclosporine, clopidigrel

c) **Système gastro-intestinal**

Au niveau de l'estomac et du duodénum, les principaux changements concernent la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine, qui sont produits en plus faible quantité. Ceci peut être la conséquence directe d'un défaut de sécrétion enzymatique par les cellules pariétales et/ou d'altérations hormonales et neuronales (Blechman Mb *et al*, 1999).

Au niveau intestinal, le vieillissement est responsable d'un déficit d'absorption de plusieurs nutriments et minéraux : sucres, fer, calcium notamment, même si la motilité intestinale semble conservée (Husebye E *et al*, 1992).

Les sucs pancréatiques du sujet âgé sont nettement moins concentrés en lipase et trypsine. Par contre, le niveau de sécrétion d'amylase ne semble pas affecté par le vieillissement de l'organisme (Meyer J *et al*, 1940).

La fonction hépatique est altérée par la présence d'un foie relativement moins volumineux et d'un débit sanguin au niveau du système vasculaire hépatique plus faible chez le sujet âgé (Koff RS *et al*, 1973).

Tableau 2 : Changements pharmacocinétiques chez le sujet âgé.

<u>PHASE</u>	<u>MODIFICATION CHEZ LE SUJET AGE</u>	<u>CONSEQUENCES</u>
ABSORPTION	<p>Peu ou pas de modification de l'absorption des médicaments par rapport aux sujets jeunes (Gainsborough N <i>et al</i>, 1993)</p> <p>Diminution du phénomène de premier passage hépatique (Anantharaju A, 2002)</p>	<p>Augmentation de la biodisponibilité des médicaments qui sont dégradés par un premier passage hépatique.</p>
DISTRIBUTION	<p>Augmentation de la masse grasse et diminution de la masse hydrique (Fulop T Jr <i>et al</i>, 1985).</p>	<p><u>Augmentation de la demi-vie des drogues liposolubles.</u> Elévation des concentrations sanguines des molécules hydrosolubles</p>
METABOLISME	<p>Peu de différences significative avec le sujet jeune (Schmucker DL <i>et al</i>, 2001 , Hunt CM <i>et al</i>, 1992)</p>	
ELIMINATION	<p>Diminution marquée du débit de filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire</p>	<p><u>Elévation de la demi-vie et de la concentration sanguine des molécules à élimination urinaire</u> (le plus souvent hydro solubles)</p>

La principale différence physiologique entre sujet âgé et sujet jeune est la **dégradation de la fonction rénale**. Celle-ci perturbe directement l'élimination des xénobiotiques.

Ainsi un **nombre considérable de molécules présentent des clairances rénales plus faibles chez le sujet âgé** telles que, par exemple, les aminosides (Lumholtz B *et al*, 1974), les diurétiques (Somogyi A *et al*, 1990), la digoxine (Portnoi Va, 1979), les bêta bloquants hydrosolubles (Rigby Jw *et al*, 1985), les AINS (Oberbauer R *et al*, 1993). Cette diminution de la clairance rénale conduit à une élévation de la demi-vie des molécules, elle est d'autant plus problématique si le produit présente des effets indésirables graves et/ou un index thérapeutique étroit.

IV. La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.

a) **Problématique générale**

La principale problématique concernant les prescriptions du sujet âgé est l'**excès de traitements** (« *overuse* ») (Legrain S, 2003). Un patient de plus de 75 ans consulte plus de trois fois sur quatre un médecin généraliste. Or une consultation chez un généraliste aboutit dans 91% des cas à une ordonnance de pharmacie contre 56% pour les consultations spécialisées (Auvray L, 2002). Sur 40% des ordonnances des patients de plus de 80 ans, on trouve au moins un médicament à SMR insuffisant (Naudin F *et al*, 2001) et sur les 30 médicaments les plus vendus chez les plus de 65 ans (voir tableau 3), huit ont également un SMR insuffisant.

La prescription de médicaments sans indication ou hors AMM correspond également à une situation d' « overuse ». C'est le cas par exemple des digitaliques (Litaker JR *et al*, 2003) mais également et surtout des **benzodiazépines qui sont souvent prescrites en excès**, devant une insomnie, ou en raison de la méconnaissance d'un syndrome dépressif devant une anxiété au premier plan, relevant plus d'un traitement antidépresseur (Emeriau J-P *et al*, 1998). En effet, une enquête de l'assurance maladie en l'an 2000 a montré que le taux annuel de consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques augmentait avec l'âge, alors que la prévalence des syndromes anxieux diminue (Lecadet J *et al*, 2000). Ainsi, 35 % des femmes âgées de 80 ans et plus prennent un anxiolytique, et 22,6 % un hypnotique, et pour les hommes, 20,3 % et 15,6 % respectivement.

Cet « excès de traitement » montre tout d'abord l'importance capitale d'un diagnostic médical précis. Il est aussi nécessaire que **les indications et les traitements** soient revus **régulièrement**, au moins sur une base annuelle. Il est également indispensable que les prescripteurs réfléchissent à une **stratégie d'arrêt des traitements inutiles**, tant vis-à-vis du malade, que vis-à-vis des autres prescripteurs, afin que cet arrêt puisse s'inscrire dans les faits et la durée (Gonthier R *et al*, 2004).

Tableau 3 : Les 30 médicaments les plus vendus en 2000 chez les plus de 65 ans

(Remarque : le Fonzylane® et le Di-antalvic® ont depuis été retirés du marché en 2011)

Nom du produit	Classement par nombre de boîtes achetées	Classement par montant de dépense
Di-Antalvic	1	19
Kardegic	2	42
Doliprane	3	74
Vastarel	4	3
Dafalgan	5	97
Efferalgan	6	115
Tanakan	7	4
Endotelon	8	41
Fonzylane	9	62
Gaviscon	10	103
Stilnox	11	90
Corvasal	12	36
Lasilix	13	137
Amlor	14	9
Daflon	15	45
Aspegic	16	176
Mopral	17	1
Diagirex	18	179
Zocor	19	2
Previscan	20	119
Zyloric	21	163
Praxilene	22	66
Veinamitol	23	70
Diamicron	24	18
Sotalex	25	81
Cozaar	26	5
Sectral	27	58
Piascledine 300	28	65
Lipanthyl	29	27
Temesta	30	193

Source : CREDES, Enquête ESPS 2000.

A contrario, de nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés (Higashi *et al*, 2004, Tobias De *et al*, 2004). Une insuffisance de traitement (« underuse ») peut également être dommageable chez la personne âgée. Les principales pathologies relevées sont les suivantes : l'hypertension artérielle avec une insuffisance de prescription de bi voire tri- thérapies, l'insuffisance coronaire, avec un déficit de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêtabloquants, l'insuffisance cardiaque, avec une sous prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire, avec une sous prescription des anti-vitamine K, les douleurs cancéreuses, avec la sous utilisation de la morphine, les états dépressifs, avec une insuffisance de traitement par antidépresseurs, l'ostéoporose fracturaire, avec des prescriptions insuffisantes en calcium, vitamine D, et bi-phosphonates.

b) Les médicaments contre-indiqués chez le sujet âgé

Les médicaments contre-indiqués (CI) chez le sujet âgé sont peu nombreux. En effet la contre-indication d'un médicament par rapport à une situation physiologique (insuffisance rénale ou hépatique par exemple) indique que le rapport bénéfice/risque du médicament sera dans tous les cas défavorable chez un patient présentant cette caractéristique. Or, il est difficile de montrer qu'une molécule est délétère chez un sujet âgé car l'âge en lui-même n'est pas une pathologie et les patients âgés possèdent des caractéristiques physiologiques différentes d'un individu à l'autre.

Nous pouvons citer :

- OZIDIA[®] (glipizide), un sulfamide hypoglycémiant de très longue durée d'action, du fait du risque d'hypoglycémies graves (CI > 65 ans).
- LIBRAX[®] (bromure de clidinium + chlordiazépoxyde), une association d'un anxiolytique et d'un antispasmodique (CI > 65 ans polypathologique ou > 75 ans).
- MINIRIN[®] (desmopressine) dans l'indication nycturie, du fait d'un risque accru d'hyponatrémie (CI > 65 ans).
- L'administration concomitante de LEVITRA[®] (valdénafile) avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole et l'itraconazole (CI > 75 ans).

c) **Le principe de MPI**

Conscientes de la problématique de l'iatrogénie chez la personne âgée, plusieurs équipes médicales ont tenté de dresser des listes de médicaments inappropriés chez la personne âgée.

Aux États-Unis, Beers fut le premier auteur à publier une telle liste en 1991, qui fut remise à jour en 1997 et en 2003 (Beers Mh et al, 1991, Fick Dm et al, 2003). En 2001, Zhan C et al, ont proposé une variante en classant les médicaments en trois catégories (voir tableau 4) : médicaments qui sont toujours à éviter (11 médicaments), médicaments qui sont rarement appropriés (8 médicaments), médicaments parfois indiqués mais mal utilisés (14 médicaments).

Au Canada, Mcleod Ph et al, 1997 puis Naugler Ct et al, 2000 ont proposé une autre liste de médicaments inappropriés en raison d'un désaccord sur l'inclusion de

certains médicaments par Beers. Ils ont introduit notamment la notion d'interactions maladie/médicament et médicament/médicament. Ces listes nord-américaines sont utilisées dans de nombreux pays mais elles paraissent mal adaptées à la situation européenne où, à l'intérieur même de l'Europe, il existe des différences de disponibilité de médicaments, de pratiques médicales, de niveaux socio-économiques... En Irlande, Gallagher P et al, 2008, ont développé un outil qui n'est pas réellement une liste de MPI mais qui a pour objectif de détecter à la fois les principales interactions médicamenteuses et les effets indésirables médicamenteux, les effets indésirables en regard des co-morbidités des patients et de la prescription de ces médicaments (critères STOPP : Screenig Tool to Order's Person's Prescription) ou de l'omission de prescription de médicaments considérés comme appropriés (critères START : Screenig Tool to Alert Right Treatment). Cet outil également a été traduit en langue française en 2009 (Lang PO et Al, 2009).

En France, le problème de la consommation de médicaments inappropriés chez des personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile, a été évalué à partir des données de la cohorte 3C en utilisant la liste de Beers de 1997 réadaptée aux spécialités françaises (Lechevallier-Michel N et al, 2005). Une liste de médicaments potentiellement inappropriés aux patients de plus de 75 ans (MPI) a été élaborée par un comité de 15 experts (Laroche ML et al, 2009). La méthode Delphi a été utilisée. Le principe de cette méthode est qu'un groupe d'experts est soumis à plusieurs séries de questionnaires. Après chaque série, une synthèse anonyme des réponses des autres experts leur est remise, ainsi que les argumentaires ayant conduit à ces réponses. Les différents membres sont ensuite invités à revoir leurs réponses précédentes à la lueur de ces éléments. Il est généralement constaté qu'à la suite de

ce processus (qui peut être réitéré plusieurs fois si nécessaire), les divergences s'estompent et que les réponses convergent vers la « meilleure » proposition.

La liste de Laroche et al a été utilisée dans notre étude présentée ultérieurement.

Parmi ces MPI, 42 étaient référencées au CH d'Aubagne début 2011 (voir tableau 5).

Tableau 4 : Classification des MPI selon ZHAN *et al* (en italique les molécules non commercialisées ou n'étant plu commercialisées en France)

A éviter	Rarement appropriés	Mal utilisés
Barbituriques	Chlordiazépoxyde	Amitiptyline
<i>Flurazepam</i>	Diazepam	Doxépine
Meprobamate	<i>Propoxyphene</i>	Indométacine
<i>Chlorpropamide</i>	<i>Carisoprodol</i>	Dipirydamole
Meperidine (= péthidine)	<i>Chlorzoxazone</i>	Ticlopidine
<i>Pentazocine</i>	<i>Cyclobenzaprine</i>	Methyldopa
<i>Trimethobenzamide</i>	<i>Metaxolone</i>	Reserpine
Alcaloïde de la belladone (atropine, scopolamine)	Methocarbamol	Disopyramide
<i>Dicyclomine</i>		Oxybutynine
<i>Hyoscyamine</i>		<i>Chlorphéniramine</i>
<i>Propanthéline</i>		Cyproheptamine
		Diphenhydramine
		Hydroxyzine
		Promethazine

Tableau 5 : les MPI référencés au CH d'Aubagne (le noctran[®] et la mépronizine[®] sont maintenant retirés)

<p>ANAFRANIL[®] Clomipramine</p> <p>LAROXYL[®] Amitriptyline</p> <p>LUDIOMIL[®] Maprotiline</p> <p>SURMONTIL[®] Trimipramine</p>	<p>Effets anticholinergiques et effets indésirables cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable.</p> <p>(Prescription de 2e intention)</p> <p>Alternative thérapeutique : Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) : fluoxétine, deroxat, seropram, seroplex. Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)</p>
<p>LARGACTIL[®] Clorpromazine</p> <p>NEULEPTIL[®] Propericiazine</p> <p>NOZINAN[®] Levomepronazine</p> <p>TERCIAN[®] Cyamemazine</p>	<p>Effets anticholinergiques. Prescription de 2e intention</p> <p>Alternative thérapeutique : Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre</p>
<p>NOCTRAN[®] Clorazepate/acepromazine/acepometazine</p> <p>MEPRONIZINE[®] Mebroamate/aceprometazine</p>	<p>Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition</p> <p>Alternative thérapeutique : Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune</p>
<p>PHENERGAN[®] Prometazine</p> <p>POLARAMINE[®] Dexchlorpheniramine</p>	<p>Effets anticholinergique, somnolences, vertiges</p> <p>Alternative thérapeutique : cétirizine, loratadine.</p>
<p>LEXOMIL[®] bromazepam</p> <p>VALIUM[®] diazepam</p> <p>LYSANXIA[®] Prazepam</p> <p>URBANYL[®] clobazepam</p> <p>MOGADON[®] Nitrazepam</p> <p>ROHYPNOL[®] flunitrazepam</p> <p>TRANXENE[®] Clorazepate dipotassique</p>	<p>Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chutes).</p> <p>Alternative thérapeutique : Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune</p>
<p>ALDOMET[®] methyl dopa</p> <p>CATAPRESSAN[®] Clonidine</p> <p>PHYSIOTENS[®] Moxonidine</p> <p>HYPERIUM[®] Rilménidine</p>	<p>Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope</p> <p>Alternative thérapeutique : autre anti hypertenseur sauf inhibiteur calcique</p>

<p>ADALATE® 10 mg Nifédipine</p> <p>LOXEN® 20 mg Nicardipine</p>	<p>Risque d'hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral</p> <p>Alternative thérapeutique : autre anti hypertenseur sauf anti hypertenseur d'action centrale</p>
<p>RYTHMODAN® disopyramide</p> <p>TICLID® Ticlopidine</p>	<p>Risque d'effet anticholinergique et d'insuffisance cardiaque</p> <p>Proposition d'alternative thérapeutique : amiodarone ou autre anti-arythmique</p>
<p>PREPACOL® Bisacodyl</p>	<p>Risque d'exacerbation de l'irritation colique. Alternative thérapeutique : laxatifs osmotiques</p>
<p>MYOLASTAN® tetrazepam</p> <p>LIORESAL® Baclofene</p>	<p>Risque de somnolence, chutes et troubles mnésiques</p> <p>Proposition d'alternative thérapeutique : coltramyl</p>
<p>HYDERGINE® Dihydroergotoxine</p> <p>ISKEDYL® Raubasine/dihydroergochristine</p> <p>TANAKAN® Ginko biloba</p> <p>SERMION® Nicergoline</p> <p>PRAXILENE® Naftidofuryl</p> <p>TORENTAL® Pentoxifylline</p> <p>TRIVASTAL® Piribédil</p> <p>NOOTROPYL® Piracetam</p>	<p>Pas d'efficacité clairement démontrée et risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées</p> <p>Alternative thérapeutique : abstention médicamenteuse</p>
<p>VOGALENE® Metopimazine</p> <p>PLITICAN® Alizapride</p>	<p>Risque de syndrome anticholinergique, confusions</p> <p>Alternative thérapeutique : dompéridone</p>
<p>PERSANTINE® Dipyridamole</p>	<p>Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique.</p> <p>Alternative thérapeutique : anti agrégats plaquettaires sauf ticlopidine</p>
<p>FURADANTINE® Nitrofurantoïne</p>	<p>Peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique, Apparition de résistances. Alternative thérapeutique : ATB à élimination rénale adapté à l'antibiogramme</p>

Deux de ces MPI, indiqués dans la prise en charge des insomnies occasionnelles et/ou transitoires, ont récemment eu un retrait d'AMM en France : le NOCTRAN® (chlorazépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine) et la MEPRONIZINE® (voir annexes 7 et 8).

Pour le NOCTRAN®, le réexamen des données d'efficacité et de sécurité a conduit l'Afssaps à considérer que le rapport bénéfice-risque de cette spécialité est désormais défavorable, en raison notamment :

- de l'association de trois substances actives exposant les patients à un cumul des risques d'effets indésirables,
- **de la persistance d'un mésusage, particulièrement au sein de la population âgée (non-respect de la durée de traitement et de la posologie recommandée),**
- du risque, potentiellement fatal, encouru par les patients en cas de surdosage volontaire

En conséquence, l'Afssaps a procédé au retrait d'AMM le 27 octobre 2011.

Pour la MEPRONIZINE®, « en dépit des mesures de minimisation du risque mises en place à l'issue de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, l'analyse des dernières données de pharmacovigilance disponibles a démontré une persistance des risques d'intoxication volontaire et de mésusage observés avec ce médicament, **en particulier dans la population âgée** ». Le retrait d'AMM de la MEPRONIZINE® a eu lieu le 10 janvier 2012 (Commission Nationale de Pharmacovigilance du 3 mars 2011).

A contrario, il est étonnant de constater que le mébrobamate (Equanil®), qui n'a également plus d'AMM depuis peu, à cause notamment d'effets indésirables chez le

sujet âgé («risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage et survenue d'effets indésirables graves [...] et ce, malgré les mesures prises de minimisation du risque, dont la diminution du nombre de comprimés par boîte») ne figure pas sur cette liste de MPI (voir annexe 9).

d) **Lien entre MPI et morbi-mortalité**

Il est important de retrouver des études montrant un lien entre la consommation de MPI et une incidence néfaste sur la morbi-mortalité pour justifier le fait que ces médicaments soient potentiellement inappropriés chez le sujet âgé. Ces MPI principalement issus des listes américaines sont, selon la littérature, responsables chez les patients âgés d'une élévation du nombre d'**effets indésirables** (Chang *et al*, 2005), du nombre d'**hospitalisations** (Klarin *et al*, 2005, Schmader *et al*, 1997, Zucherman *et al*, 2006) voire même du nombre de **décès** (Perri *et al*, 2005, Lau *et al*, 2005) bien que ce dernier point soit controversé (Gupta *et al*, 1996,). La plus récente étude sur ce sujet, menée par Dedhiya *et al* (2010) sur plus de 7000 patients et selon une méthodologie rigoureuse, montre une fréquence plus importante du nombre d'hospitalisations et de décès 12 mois après la première administration d'un MPI, et cela après ajustement des facteurs de risque démographiques et cliniques.

Une étude a été réalisée en prenant en compte la liste française de Laroche *et al* et a montré une plus forte fréquence des **chutes** dans la population traitée par au moins un MPI (Berdot *et al*, 2009).

e) **Quel impact peut avoir le pharmacien hospitalier sur les prescriptions de MPI ?**

Il est maintenant bien établi que le pharmacien hospitalier doit jouer un rôle sur la qualité des prescriptions. Il ne doit effectuer une dispensation de médicaments qu'au vu d'une ordonnance nominative (arrêté du 6 avril 2011). Il vérifie les posologies et éventuelles interactions ou contre-indications au regard des **caractéristiques physiologiques du patient**.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge médicamenteuse de la personne âgée a été évalué. Une revue d'articles sur ce sujet a été publiée par Rollason *et al* en 2003 et montre un apport bénéfique du pharmacien sur cet enjeu de santé publique. L'étude de Kaur S *et al*, 2009 montre que **les interventions d'un pharmacien ou d'une équipe pharmaceutique sont placées au premier rang des méthodes pouvant réduire les prescriptions de MPI**. Les autres études les plus importantes montrant l'impact d'un pharmacien sur la réduction du nombre de MPI prescrits sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : effets des interventions pharmaceutiques sur la diminution de prescription des MPI

Auteurs	Nature de l'étude	Taille de l'échantillon	Type d'intervention	Résultats
Lipton <i>et al</i> , 1992	Essai randomisé	123 (expérimental) + 113 (témoins)	Analyse des prescriptions à la sortie de l'hôpital et 3 mois après	Les prescriptions inappropriées (MPI ou dosage) différent significativement en faveur du groupe expérimental (0.59 vs 0.76 p=0,01)
Hanlon <i>et al</i> , 1996	Essai randomisé	88 + 80	Analyse des prescriptions et rédactions d'opinions pharmaceutiques aux prescripteurs	Les prescriptions de MPI sont significativement diminuées à 3 et 12 mois par rapport au groupe contrôle (28%vs 5% p=0,0002)
Krska <i>et al</i> , 2001	Essai randomisé	168 + 164	Plan d'évaluation pharmaceutique des soins	Problèmes liés au médicament non résolus après analyse d'ordonnance classique corrigés dans 70% des cas contre 14 % dans le groupe témoins.
Rhoads et Thai, 2003	Série prospective de cas	456	Le pharmacien consultant identifie les MPI et adresse des courriers de recommandations aux prescripteurs	16,7% des MPI ont été arrêtés
Crotty <i>et al</i> , 2004	Essai randomisé	56 + 54	Intervention d'un pharmacien coordonateur entre l'hôpital et l'établissement de soins de longue durée, analyse d'ordonnance	A 8 semaines, la moyenne de MPI par ordonnance est de 2,5 pour le groupe expérimental contre 6,5 pour le groupe témoin p=0,007
Browm et Earnhart, 2004	Etude rétrospective de cas	99	Consultation pharmaceutique des patients	Le taux de MPI passe de 10,1% à l'admission à 2,02% à la sortie

V. Recommandations, référentiels, textes réglementaires.

De plus en plus de textes émettent des recommandations sur la prescription médicamenteuse du sujet âgé.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fixe pour objectif de: « réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées » avec comme objectif préalable de « préciser la fréquence, le type et les circonstances des prescriptions inadaptées. »

En juin 2005, l'AFSSAPS a diffusé la mise au point « prévenir la iatrogénèse chez le sujet âgé ». Ce document mentionne les principaux facteurs de risques à prendre en compte chez la personne âgée (conséquences du vieillissement sur l'action des médicaments, conséquences du vieillissement sur l'administration des médicaments, facteurs de risques sociaux et environnementaux, facteurs de risques liés à une mauvaise utilisation des médicaments, facteurs de risques liés aux médicaments). Il émet des recommandations générales à destination des professionnels de santé en contact avec des personnes âgées, celles-ci à différents stades de la prise en charge :

- Faire un bilan clinique et biologique régulier,
 - Lors de la décision thérapeutique : s'informer sur le patient
 - Lors de la rédaction de l'ordonnance : maîtriser le traitement
 - Lors du suivi thérapeutique : évaluer l'efficacité et la tolérance
 - **Lors de la délivrance par le pharmacien :**
- Consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient

- S'assurer que le patient peut prendre correctement ses médicaments (forme galénique, modalités d'administration).

Enfin, le guide dresse des recommandations sur les classes thérapeutiques suivantes : Médicaments du système cardiovasculaire, Anticoagulants, Psychotropes, Antidiabétiques et Statines.

En 2006, l'HAS a édité également un programme intitulé « prescrire chez les sujets âgés », à destination des prescripteurs. Ce programme a servi de base au **programme PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le sujet âgé**. Le PMSA regroupe diverses recommandations sur plusieurs thématiques de la prise en charge du patient âgé. (Bonnes pratiques en EHPAD ou prescriptions des psychotropes chez le sujet âgé par exemple). Le PMSA a édité en collaboration avec le Collège Professionnel des Gériatres Français l'EPP « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » s'adressant aux médecins gériatres ou non exerçant dans divers services susceptibles d'accueillir des patients âgés.

Les programmes proposés suivent une logique allant du plus simple au plus complexe : analyse de l'ordonnance puis analyse du dossier puis analyse du lien entre dossier et ordonnance. La partie sur l'analyse d'ordonnance nous a servi de trame pour la grille d'audit de notre étude.

a) La Certification V2010

L'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 introduit la certification au sein du système de santé français. La certification est une **procédure d'évaluation externe** d'un établissement de santé, indépendante de l'établissement et de ses organismes de tutelle. Des professionnels de santé mandatés par la HAS réalisent les visites de certification sur la base d'un manuel. Ce référentiel permet d'évaluer le fonctionnement global de l'établissement de santé.

Mise en œuvre par la HAS, la procédure de certification s'effectue tous les 4 ans. Son objectif est de porter une appréciation indépendante sur la qualité des prestations d'un établissement de santé.

Elle concerne :

- Les établissements de santé publics et privés,
- Les installations autonomes de chirurgie esthétique,
- Les Groupements de Coopération Sanitaire.

La première procédure de certification date de juin 1999. Elle visait à promouvoir la mise en œuvre de démarches d'amélioration continue de la qualité dans les établissements de santé. Ce nouveau dispositif a été pensé et développé pour permettre une certification plus continue et efficiente.

La V2010 est la 3ème version (V3) de la certification. Les premières visites ont commencé en janvier 2010. Cette version représente une importante évolution du dispositif de certification. Son objectif est d'apporter une réponse pertinente et équilibrée aux attentes :

- Des usagers,
- Des professionnels de santé,

- Des pouvoirs publics.

La certification V2010 doit :

- Délivrer une information accessible et claire à destination des usagers ;
- Renforcer sa place en tant qu'outil de management interne aux établissements;
- Créer des conditions d'un intérêt à agir pour les professionnels de santé ;
- Assurer son rôle dans la régulation des établissements de santé par la qualité. Les résultats de certification doivent devenir l'élément incontournable pour appréhender la qualité des établissements.

Le manuel de certification comprend 82 critères, parmi lesquels 13 correspondent à des « pratiques exigibles prioritaires (PEP) ». Ces PEP représentent des points jugés fondamentaux pour l'amélioration de la qualité des soins de façon consensuelle par la HAS, les parties prenantes et les experts nationaux et internationaux, et vis-à-vis desquels des attentes particulières sont exprimées, tant de la part des professionnels que des patients.

Les 13 pratiques exigibles prioritaires

- . Critère 1 f : Politique et organisation de l'évaluation des pratiques professionnelles
- . Critère 8 b : Fonction « gestion des risques »
- . Critère 8 f : Gestion des évènements indésirables
- . Critère 8 g : Maîtrise du risque infectieux
- . Critère 9 a : Système de gestion des plaintes et réclamations
- . Critère 12 a : Prise en charge de la douleur
- . Critère 13 a : Prise en charge et droits des patients en fin de vie
- . Critère 14 a : Gestion du dossier du patient

- . Critère 14 b : Accès du patient à son dossier
- . Critère 15 a : Identification du patient à tous les stades de sa prise en charge
- . Critère 20 a : Démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient
- . Critère 25 a : Prise en charge des urgences et des soins non programmés
- . Critère 26 a : Organisation du bloc opératoire

Le Centre Hospitalier Edmond Garcin d'Aubagne a passé la certification V2010 fin mai 2011 et le travail présenté dans cette thèse répondait à trois critères de la certification :

- Le critère 20 a : Démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient. (voir instructions du manuel de certifications en annexe 1)
- Le critère 20 b : Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (voir figure 2).
- Le critère 1f : Politique et organisation de l'évaluation des pratiques professionnelles. (voir instructions du manuel de certifications en annexe 2)

Figure 2: Instructions du manuel de certification pour le critère 20b.

CHAPITRE 2
PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Partie 3
Parcours du patient

Référence 20
La prise en charge médicamenteuse

Critère 20.b Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

La polyopathie et la polymédication des personnes âgées augmentent le risque iatrogénique. Cette iatrogénie n'est pas inéluctable et le degré d'évitabilité est lié à la classe médicamenteuse impliquée. L'adhésion au traitement est plus complexe chez le sujet âgé du fait de ses comorbidités et de ses comédications. Des améliorations dans ce domaine sont possibles pour diminuer la morbidité et la consommation de soins induite. L'ensemble des prescripteurs prenant en charge le sujet âgé est concerné.

Cette démarche d'évaluation vise à diminuer le risque iatrogénique lié aux prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée.

E1 | Prévoir
Une réflexion est menée dans l'établissement sur les prescriptions médicamenteuses inappropriées chez le sujet âgé.

E2 | Mettre en œuvre
Des guides/outils de bonne prescription chez le sujet âgé sont mis à disposition des professionnels.
Des actions de sensibilisation et/ou de formation des professionnels sont menées au niveau de l'établissement.

E3 | Évaluer et améliorer
La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé est évaluée.
Des actions d'amélioration et leurs suivis sont mis en œuvre.

↳ **Champ d'application :**
Ce critère est applicable uniquement aux établissements prenant en charge des patients âgés de plus de 65 ans.

Nous avons réalisé notre travail en prenant en compte les instructions du manuel de certification V2010 relatives au critère 20b.

b) Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé

L'article 8 de l'arrêté du 6 avril 2011 précise que :

« La direction de l'établissement après concertation avec le président de la commission médicale d'établissement ou la conférence médicale d'établissement fait procéder à une **étude des risques encourus par les patients, liés à la prise en charge médicamenteuse**. Cette étude porte à minima sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou un dysfonctionnement à chaque étape de :

- la prescription (y compris la gestion du traitement personnel du patient à l'admission et la prescription de sortie) ;
- la dispensation ;
- la préparation ;
- l'approvisionnement ;
- la détention et le stockage ;
- le transport ;
- l'information du patient ;
- l'administration ;
- la surveillance du patient.

Cette étude doit comprendre les dispositions prises pour réduire les événements jugés évitables. Une attention particulière est portée notamment sur :

- les **médicaments à risque** et **les patients à risque** ;
- les traitements personnels des patients ;
- les transferts du patient au sein de l'établissement ou dans un autre établissement
- les risques liés à l'utilisation d'une démarche informatisée pour une ou plusieurs étapes du processus de la prise en charge médicamenteuse. »

Les patients à risque sont définis comme « patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et **personnes âgées**, femmes enceintes ou allaitantes...). »

C'est dans ce cadre réglementaire d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse que nous avons mené différents travaux sur le bon usage des médicaments chez les patients âgés du Centre Hospitalier Edmond Garcin d'Aubagne.

Deuxième partie :

Apports du pharmacien hospitalier

dans la prise en charge

médicamenteuse du sujet âgé au CH

d'Aubagne

I. Adaptation posologique à la fonction rénale : le choix de la formule n'est pas sans incidence !

Lors de la prescription, les médecins doivent, bien plus que chez un sujet jeune, adapter les posologies des médicaments. Cette adaptation est dans de rares cas liée uniquement à l'âge, comme pour le stablon® par exemple (12,5 mg x 2 par 24h pour les patients de plus de 75 ans au lieu de 12,5 mg x 3 par 24h) mais celle-ci doit être réalisée le plus souvent en fonction de l'état rénal. Lors de la validation de l'ordonnance, les pharmaciens doivent à leur tour prendre en compte la fonction rénale du patient lorsqu'un médicament le nécessite.

Plusieurs paramètres peuvent être utilisés pour apprécier la fonction rénale. La clairance rénale d'une substance est le volume de sérum totalement épuré de cette substance lors de son passage par le rein. C'est la somme des clairances par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Elle est exprimée en mL par minute. La clairance de cette substance est égale au DFG si cette substance n'est pas sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété. L'urée plasmatique, sujette à de multiples variations telles que l'alimentation, est un mauvais marqueur de la fonction rénale. La cystatine C, une protéinase inhibitrice de la cystéine produite par toutes les cellules nucléées, est exclusivement éliminée par le glomérule. Il s'agit donc d'un marqueur fiable de la fonction rénale (Newman DJ et al, 1995). Son réel intérêt est toujours en cours d'évaluation. La créatininémie est le paramètre le plus utilisé pour apprécier la fonction rénale. La créatinine est un dérivé du métabolisme du muscle squelettique. La créatininémie est donc dépendante de la masse musculaire.

La réalisation d'une mesure de clairance de l'inuline ou d'un isotope radioactif, qui sont des méthodes « gold standard » est compliquée et donc réservée à des centres spécialisés. En pratique, pour définir le stade d'une insuffisance rénale, il est recommandé d'estimer la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie, de l'âge, du sexe et du poids du patient à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault (voir tableau 7).

Tableau 7 : Classification de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique proposée par l'ANAES

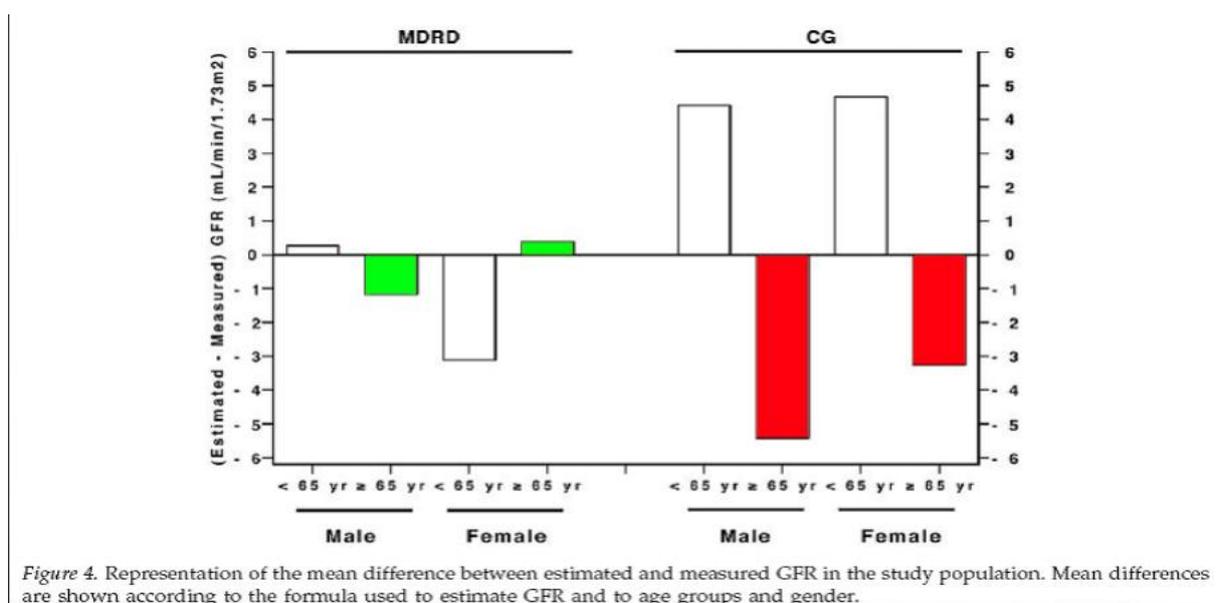
Stades	Définitions	DFG (mL/min/1.73m²)
1	Pas d'IR	>60
2	IR modérée	30-59
3	IR sévère	15-29
4	IR terminale	<15

Chez le sujet adulte, la formule de CG permet d'estimer correctement la clairance de la créatinine mais chez le sujet âgé elle sous-estime le DFG. Une nouvelle formule d'estimation du DFG est mise au point en 1996 (Levey et al, 1996) puis simplifiée en 1999 (Levey et al, 1999) : **la formule MDRD. Cette formule estime avec plus de précision le DFG que CG chez le sujet âgé.** (Froissard et al, 2005, voir figure 3). Par conséquent de nombreuses sociétés savantes et agences de santé françaises et internationales telles que la HAS en 2005, la société de néphrologie en 2009, la National Kidney Foundation (NKF) en 2002, le National Kidney Disease Education Program (NKDEP) émettent des recommandations préconisant l'utilisation de MDRD pour estimer le DFG des patients âgés. Seule l'ANAES en 2002

recommande l'utilisation de CG tout en reconnaissant que ses performances sont peu évaluées chez le sujet âgé. Étonnamment, l'AFSSAPS en 2005 dans sa mise au point sur la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé ne mentionne pas la formule MDRD dans la partie consacrée à l'estimation du DFG.

Une formule encore plus récente est proposée par le même auteur en 2009 : la formule CKD-EPI pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Levey et al, 2009). Selon les études ayant évalué cette formule chez le patient âgé, elle semble présenter des performances comparables à MDRD.

Figure 3 : Chez le sujet âgé, MDRD estime mieux le DFG que CG (d'après Froissart et al, 2005)



Comme CG, MDRD peut également être soit normalisée en mL/min/1.73 m², pour l'estimation du DFG, soit corrigée à la surface corporelle des sujets (MDRD_c) en mL/min pour une éventuelle adaptation posologique. Cependant, l'adaptation de la posologie d'un médicament doit être réalisée en **conformité avec son AMM et donc selon les RCP** de la spécialité rédigés d'après les résultats d'essais cliniques

évaluant la pharmacocinétique du médicament dans l'organisme. Ces **RCP utilisent CG** et nous n'avons trouvé aucune publication **évaluant l'utilisation de MDRD dans l'adaptation de posologie ni société savante recommandant cette utilisation.** Seule la société de néphrologie dans un groupe de travail intitulé « Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte » écrit que « *les études **d'adaptation de dose de thérapeutique** ont été établies, pour la plupart, à partir de la formule de Cockcroft et Gault. Toutefois, y compris dans ces circonstances, la formule MDRD apparaît plus performante dans l'estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé, le sujet obèse et le sujet jeune ayant une diminution du DFG* » sans mentionner de références à des articles scientifiques.

Chez un patient de plus de 75 ans, les cliniciens devraient donc **évaluer la fonction rénale du patient en utilisant la formule MDRD** mais **adapter les posologies avec CG**, afin de respecter les RCP et l'AMM du médicament prescrit. Le pharmacien devrait également **valider la prescription en utilisant CG**. Mais en pratique il ne fait pas de doute que des médecins ou pharmaciens utilisent MDRD pour l'adaptation de posologie d'autant plus que la formule **MDRD ne nécessite pas de connaître le poids du patient**. Ces données ont donné lieu à beaucoup de confusion chez les professionnels de santé et ont alimenté un débat légitime sur l'opportunité ou non d'utiliser l'équation MDRD pour l'adaptation posologique (Nyman Ha et al).

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer au sein de notre établissement, les éventuelles divergences dans les conduites à tenir selon l'utilisation de l'une ou l'autre de ces formules.

a) **Matériel et Méthodes :**

Nous avons sélectionné un jour donné les ordonnances de tous les patients de plus de 75 ans de notre établissement dont l'ordonnance mentionnait les données nécessaires au calcul de la CLcr par les 3 formules : CG, MDRD et MDRDc (corrigée par rapport à la SC). Nous avons recherché dans les RCP des produits, les médicaments dont une adaptation à la fonction rénale est recommandée et si l'utilisation des formules MDRD ou CG pouvait entraîner une différence quant à cette adaptation. Nous n'avons pas pris en compte la formule CKD-EPI dans cette étude car celle-ci est encore trop peu utilisée en pratique courante.

Définition de la formule de Cockroft et Gault

$$\text{CICR} = k \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / \text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

Homme k=1,23 et Femme k=1,04

Définition de la formule MDRD

$$\text{DFG} = k \times 186 \times [\text{Créatininémie}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203} \text{ (mg/dl)}$$

Homme k=1 et Femme k=0,742

Définition de la formule MDRD corrigée à la surface corporelle

$$\text{DFG} = k \times 186 \times [\text{Créatininémie}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203} \text{ (mg/dl)} \times 1,73 / \text{SC}$$

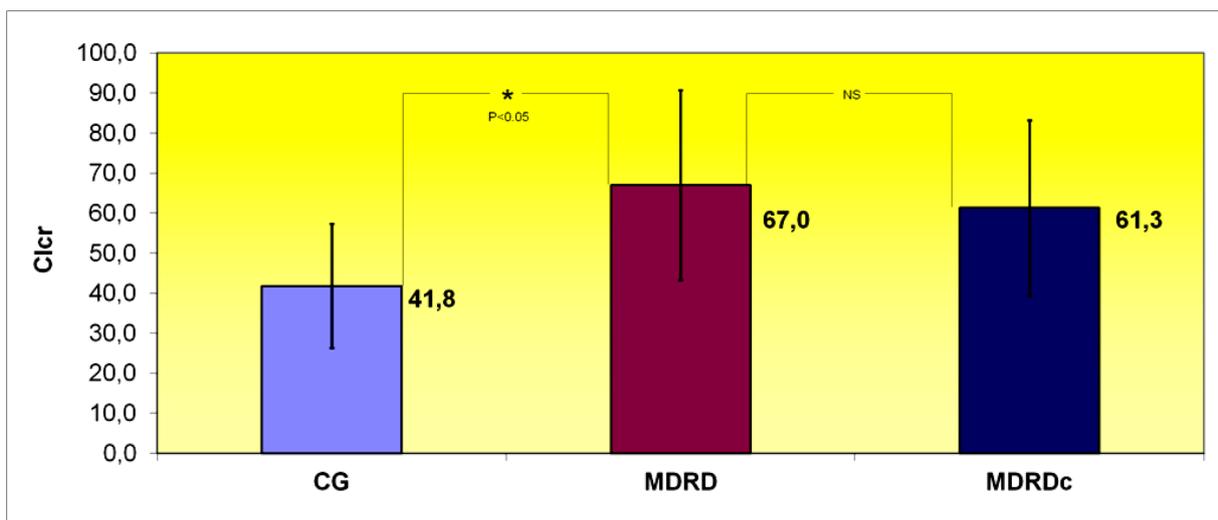
$$\text{Homme } k=1 \text{ et Femme } k=0,742 \quad \text{SC} = (\text{PxT}/3600)^{0,5}$$

b) Résultats :

78 patients (sur 320 sur l'établissement) répondaient aux critères de l'étude. L'âge moyen était de 86 ans (écart type = 6,2). La moyenne des clairances était de 41,8 mL/min avec la formule CG et 67 mL/min/1,73 m² avec le MDRD soit une différence significative de 25,4 mL/min ($p < 0.05$), test de Student sur séries appariées. (voir figure 4).

Par contre la différence entre la valeur des moyennes de MDRD (67 mL/min/1,73 m²) et MDRDc (61,3 mL/min) n'était pas statistiquement significative.

Figure 4 : Moyenne des clairances estimées selon les 3 formules



L'ordonnance de plus d'un patient sur deux (56,4 %) comprenait au moins un médicament nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale.

Parmi les ordonnances concernées, l'adaptation était conforme aux RCP dans 79,5 % des cas en prenant en compte la formule CG alors qu'elle l'était dans plus de 90 % avec la formule MDRD. Pour 5 patients (6,4%), le choix de la formule n'était donc pas sans incidence sur l'adaptation posologique et les CI (voir figure 5). En effet l'utilisation de CG conduisait à contre-indiquer le médicament à élimination rénale alors que MDRD et/ou MDRDc donnaient des valeurs de clairance compatibles avec la prescription du même médicament.

Figure 5 : prescriptions dont l'adaptation de posologie est différente selon la formule utilisée

Prescription	Données RCP	CG (mL/min)	MDRD (mL/min/1,73m ²)	MDRDc (mL/min)
Arcoxia 30 1/jour	CI si Clcr<30mL/min	19	37	30
Glucophage 850 1/jour	CI si Clcr<60mL/min	45	67	58
Arcoxia 30 1/jour	CI si Clcr<30mL/min	26	35	34
Zyloric 100 1/jour	Si Clcr<20mL/min : 1 toutes les 48h	17	29	23
Arcoxia 30 1/jour	CI si Clcr<30mL/min	29	53	44

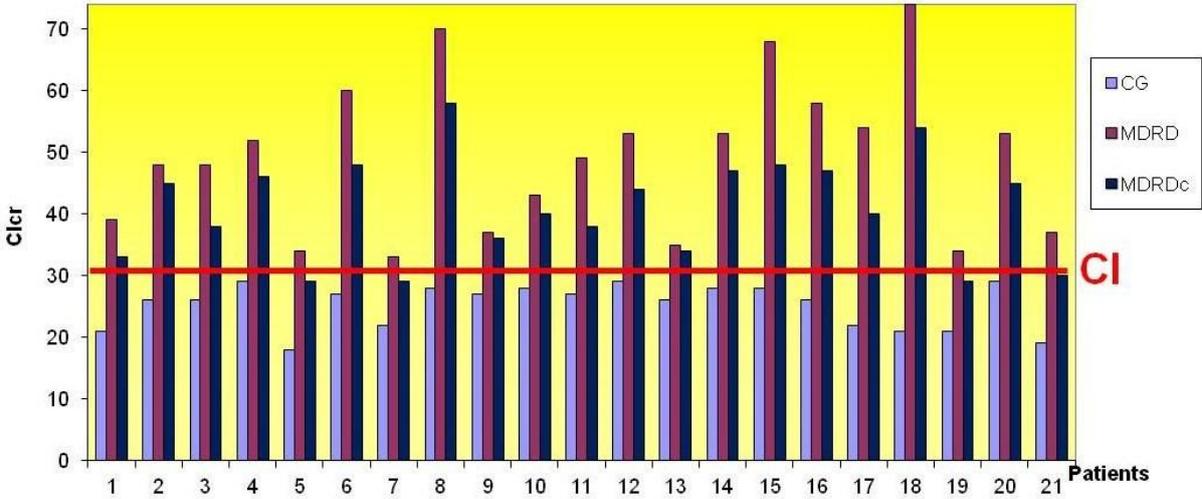
CI = Contre-indiqué Clcr = Clairance estimée de la créatinine

 Non correctement adapté à la fonction rénale

 Correctement adapté à la fonction rénale

De plus, chez 17 patients (21,8 %), l'utilisation de la formule CG donnait une CLcr < 30 mL/min alors que la formule MDRD donnait une CLcr > 30 mL /min, or cette valeur constitue le plus souvent une contre indication pour certains médicaments. **Notre étude montre que chez plus d'une personne âgée sur cinq, certains médicaments sont contre-indiqués lors de l'utilisation de la formule CG alors qu'ils ne le sont pas avec la formule MDRD (voir figure 6).**

Figure 6 : Patients (n=21) pour lesquels il y aurait ou non une contre-indication à un médicament à élimination rénale selon la formule utilisée



II. EPP sur la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé à l'hôpital d'Aubagne

Le pharmacien hospitalier ne doit pas être un simple gestionnaire des produits pharmaceutiques. Il doit chercher à disposer de l'ordonnance complète de chaque patient hospitalisé et analyser cette ordonnance avant chaque dispensation. Ce travail de validation comprend l'analyse réglementaire de l'ordonnance et l'analyse pharmacologique des médicaments prescrits (posologies, interactions, contre-indications par exemple). Comme l'on vient de le voir, lors de la validation d'une prescription médicamenteuse, le pharmacien doit aussi être vigilant par rapport à une éventuelle insuffisance rénale du patient et vérifier que les posologies des médicaments à élimination urinaire sont bien adaptées.

Le pharmacien hospitalier doit également mettre en œuvre, en collaboration avec les autres professionnels de santé de l'établissement de soin, des mesures visant à prévenir et à diminuer l'iatrogénie médicamenteuse. Ce travail est encore plus justifié chez des populations particulièrement vulnérables face à cette iatrogénie telles que les patients âgés, du fait de leurs caractéristiques physiologiques, de leurs pathologies souvent multiples qui conduisent à une polymédication importante.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une réflexion pluridisciplinaire sur la prise en charge médicamenteuse du patient âgé.

L'objectif de cette étude était de conduire une EPP répondant à l'item 20b de la certification V2010 de l'HAS et ciblée sur les médicaments potentiellement inappropriés chez les patients de plus de 75 ans.

a) Matériel et Méthode

Nous avons réalisé un **audit de pratique « un jour donné »** sur la prescription informatisée de tous les patients de plus de 75 ans des services utilisant la prescription informatisée au sein de notre établissement (médecine interne, court séjour gériatrique, pneumo-cardiologie, chirurgie, USLD, SSR et EHPAD). Les services de réanimation, d'HAD et d'UHCD ont été exclus de cette étude car les prescriptions de ces services n'y sont pas informatisées. Notre grille d'audit a été élaborée à partir d'une grille d'EPP sur le même thème éditée par l'HAS en 2009. Nous avons choisi de ne pas tenir compte de certains critères (voir figure 7 et 8) et d'en ajouter un : « **présence d'au moins un médicament potentiellement inapproprié : « MPI »** ». Ces médicaments sont ceux de la liste de Laroche et Al (voir annexe et tableau n°5) exception faite de l'hydroxyzine (Atarax®). Après concertation pluridisciplinaire, il a été décidé de ne pas retenir cette molécule comme MPI selon plusieurs arguments :

Dans la publication de ML Laroche et Al, l'hydroxyzine est classé comme MPI **dans son indication antiallergique**. Les alternatives thérapeutiques proposées sont la cétirizine (zyrtec®), la desloratadine (aerius®) et la loratadine (clarythine®). Mais il n'y a pas de proposition d'alternative concernant l'indication « anxiété et insomnie d'endormissement » ou « prémédications avant anesthésie générale et certaines explorations fonctionnelles ou radiologiques ». **Or, ces indications sont les plus représentées en milieu hospitalier et notamment en gériatrie !**

L'hydroxyzine est bien tolérée et présente peu d'interactions médicamenteuses. Un faible dosage est disponible (comprimé à 25mg sécable). Pour ces indications d'anxiété et d'insomnies, l'hydroxyzine est souvent utilisée pendant une courte

durée, en réponse au stress qu'induit une hospitalisation, chez une personne âgée notamment. Cette molécule n'est pas responsable de phénomène de dépendance contrairement aux benzodiazépines. Le sevrage comporte donc beaucoup moins de difficultés.

Après analyse statistique des résultats, nous avons défini des actions d'amélioration sur les critères les moins satisfaisants puis nous avons réalisé un deuxième audit dans les mêmes conditions. Les résultats de ce deuxième audit et l'analyse comparative avec le premier permettent de définir si nos actions ont conduit à des améliorations significatives.

Calendrier de l'EPP :

Le premier audit a été effectué le 02 février 2011, le deuxième le 02 août 2011. La présentation du travail en COMEDIMS a été réalisée le 15 mars 2011, en réunion hebdomadaire du pôle médecine le 22 mars 2011 et au pôle Gériatrie le 23 mars 2011. L'EPP a été validée par la sous commission des EPP de l'établissement le 6 avril 2011.

La grille d'audit HAS contient 12 critères (voir figure 7), nous en avons exclu 4 pour nos audits :

- « L'ordonnance est structurée par domaine pathologique » car cette fonction est proposée par le logiciel PHARMA[®], logiciel de prescription mis en place depuis 2004 dans les services de Médecine du Centre Hospitalier Edmond Garcin (CHEG). Ce critère aurait donc été coté « vrai » dans 100% des cas.

- « L'ordonnance ne comprend pas de médicaments dont l'association est contre indiquée » et « ne comprend pas de médicaments dont l'association est illogique ex : anticholinergique-anticholinestérasique » car d'une part, le logiciel PHARMA[®] alerte le prescripteur de telles associations et d'autre part ces items ne sont pas spécifiques au sujet âgé mais s'appliquent à l'ensemble des ordonnances.

- « L'ordonnance indique la clairance de la créatinine » car le pharmacien lors de la validation a accès aux données du dossier patient informatisé où sont enregistrés les dosages du laboratoire dont la créatininémie. Si le poids est mentionné sur l'ordonnance, il peut donc calculer cette clairance avec la formule de C & G.

- « L'ordonnance précise la durée de prise pour chaque médicament » car le logiciel PHARMA[®] comporte cette fonctionnalité et ce critère n'est pas spécifiquement lié au sujet âgé.

- « L'ordonnance adapte la galénique aux capacités de prise du patient » car le pharmacien n'a pas connaissance de ce paramètre pour tous les patients du CH d'Aubagne (n=320).

Figure 7 : Grille d'audit HAS 2009

PATIENT ___ / ___ / ___		Date ___ / ___ / ___		
L'ordonnance		oui (vrai)	non (faux)	non applicable
1	Est structurée par domaine pathologique			
2	Ne comprend pas plus de 2 psychotropes, BZD incluses (*)			
3	Ne comprend pas plus de 1 AINS			
4	Ne comprend pas plus de 1 BZD			
5	Ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux			
6	Ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est contre indiquée			
7	Ne comprend pas 2 médicaments dont l'association est illogique (ex anticholinergiques- anticholinestérasiques,)			
8	Indique la clearance de la créatinine			
9	Indique le poids du patient			
10	Précise la durée de prise pour chaque médicament			
11	Précise la posologie et la répartition dans la journée de chaque médicament			
12	Adapte la galénique aux capacités de prise du patient			

Figure 8 : grille utilisée pour notre audit

SERVICE :		Date : / /
N° :		
PATIENT :	Age :	
L'ORDONNANCE :		OUI (vrai) NON (faux)
1	Ne comprend pas plus de 2 psychotropes, BZD incluses	
2	Ne comprend pas plus de 1 BZD	
3	Pas BZD \geq ½ dose max adulte	
4	Ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux	
5	Ne comprend pas plus de 1 AINS	
6	Ne comprend pas de spécialité de la liste MPI (si oui, préciser)	
7	Indique le poids du patient	
8	Précise la posologie et la répartition dans la journée de chaque medt	

b) Résultats du premier audit.

Le 1^{er} audit concernait 134 patients. Les résultats montrent que les critères les plus satisfaisants tous services confondus (voir figure 9) étaient : l'ordonnance « précise la posologie et la répartition dans la journée de chaque médicament » et « ne comprend pas plus de 1 AINS » (100 %).

Le critère le moins satisfaisant était « indique le poids du patient » (61%).

Les autres critères donnaient les résultats suivant : « ne comprend pas plus de 2 psychotropes » (86 %), « ne comprend pas plus de 1 benzodiazépine » (90 %), « ne comprend pas de benzodiazépine à une posologie supérieure à la moitié de la dose maximale chez l'adulte » (75%), « ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux » (96%), « ne comprend pas de molécules potentiellement inappropriées chez le sujet âgé » (69 %). De plus, ces proportions étaient variables selon les services (voir fig. 5 à 8). Par exemple le poids était inscrit sur l'ordonnance dans 6% des cas seulement en médecine interne alors qu'il l'était dans 100% des cas à l'EHPAD.

Pour les critères suivants : « ne comprend pas plus de 2 psychotropes », « ne comprend pas plus de 1 benzodiazépine », « ne comprend pas de benzodiazépine à de posologie supérieure à la moitié de la dose maximale chez l'adulte » : La zopiclone (imovane®), que nous avons considéré pour cette EPP comme faisant parti des benzodiazépines, est responsable de la majeure partie des ordonnances non conformes. Dans le cas où nous n'aurions pas compté la zopiclone comme benzodiazépine, les résultats auraient été respectivement de 97%, 98% et 99% (voir figure 17). La zopiclone était prescrite à 33 patients mais chez 5 patients seulement elle l'était à la posologie de 3,75 mg (demi-dose, recommandée chez le sujet âgé).

Les MPI les plus prescrits tous services confondus (voir figure 18) étaient le Loxen 20®, le lexomil®, le lysanxia® et l'hyperium®.

Figure 9 : Résultats du premier audit sur l'ensemble du Centre Hospitalier (n = 134 patients > 75 ans)

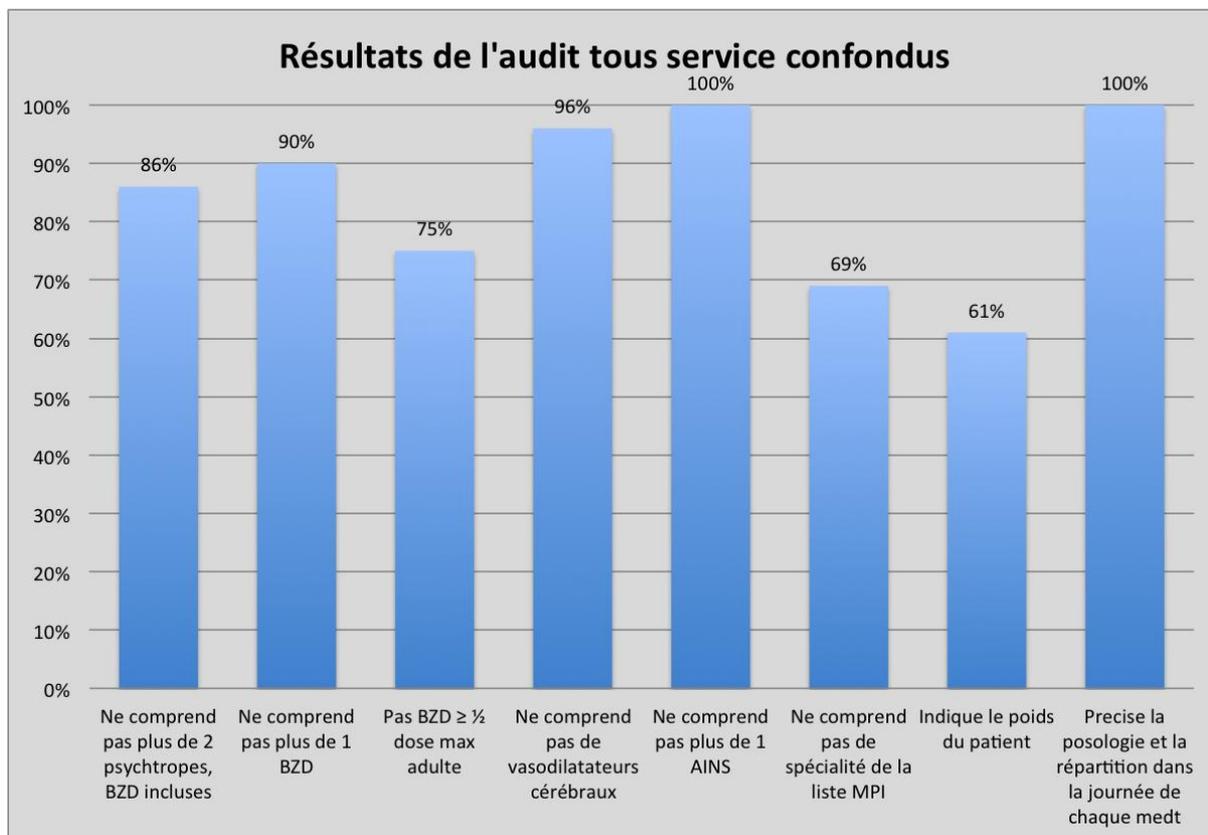


Figure 10 : Résultats du Court Séjour Gériatrique (1^{er} audit) n = 13 patients

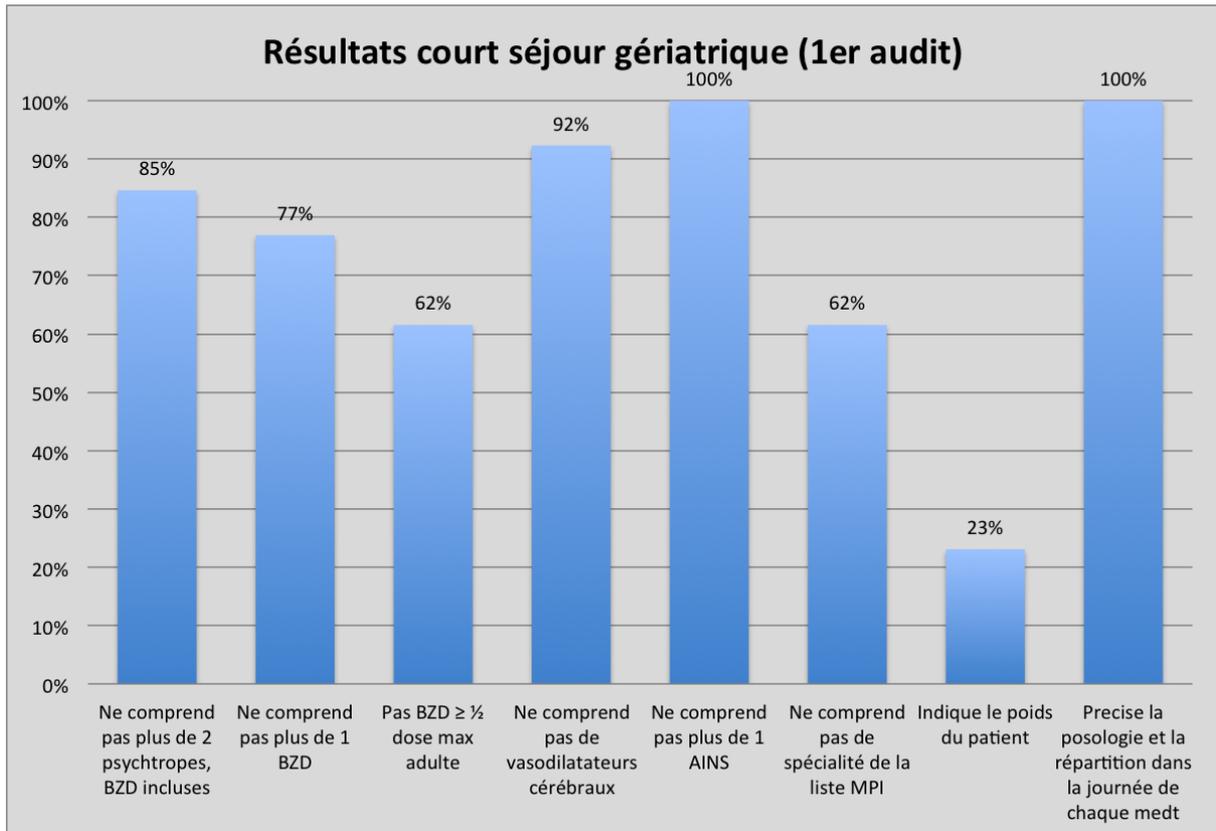


Figure 11 : Résultats de la médecine interne (1er audit) n = 16 patients

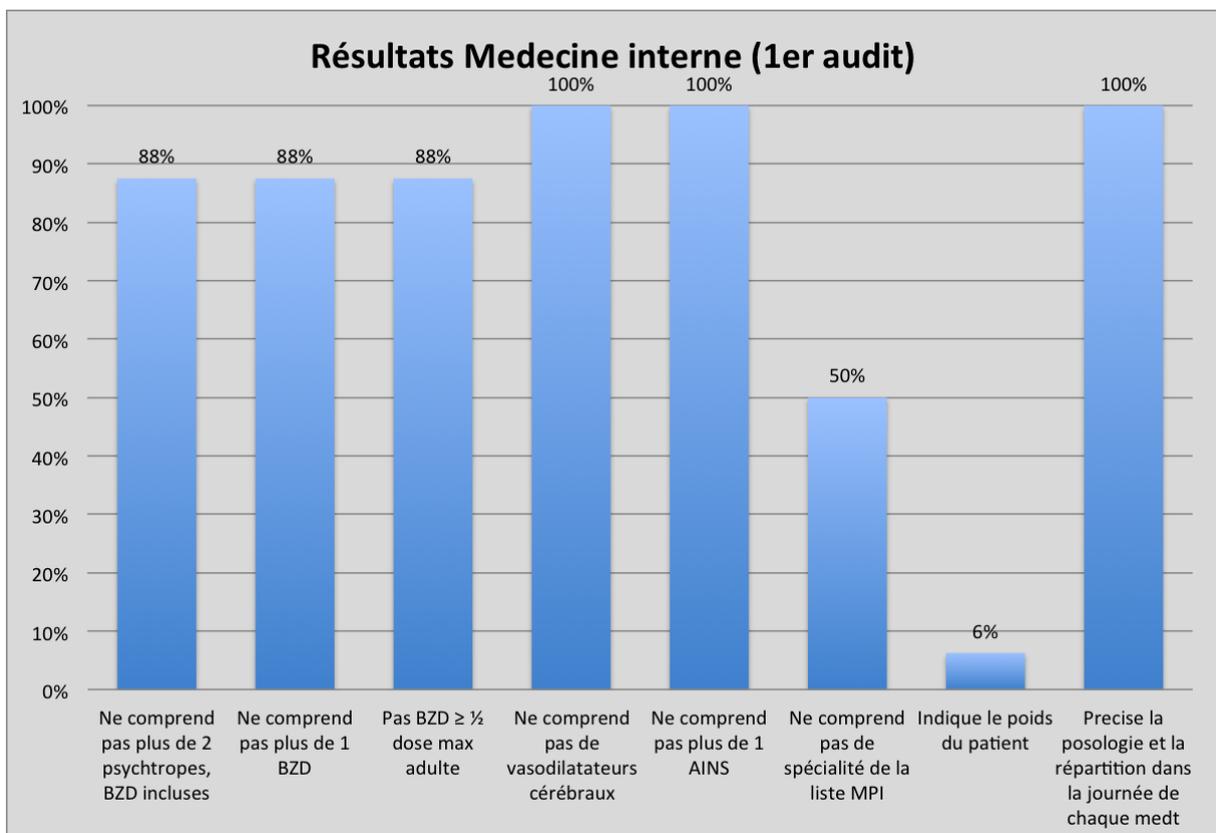


Figure 12 : Résultats de la chirurgie (1er audit) n = 15 patients

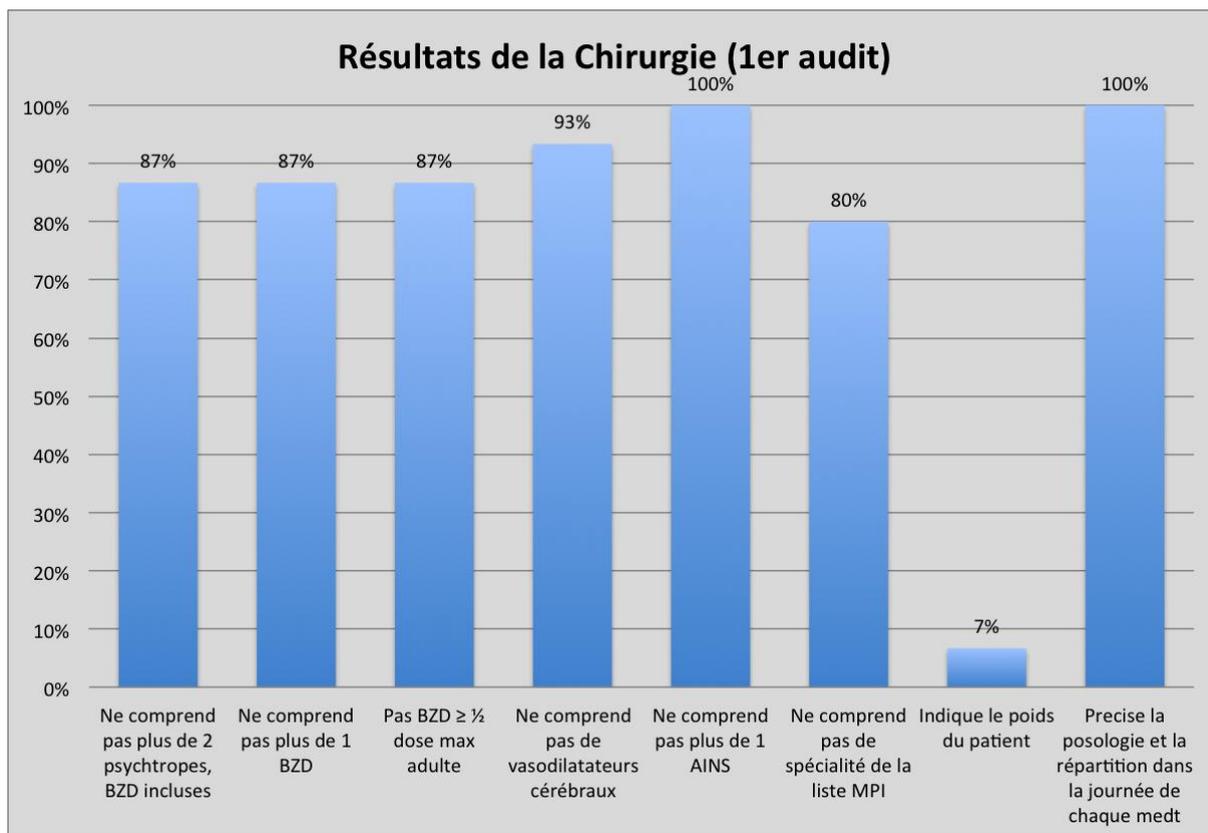


Figure 13 : Résultats de la pneumologie/cardiologie (1er audit) n = 12 patients

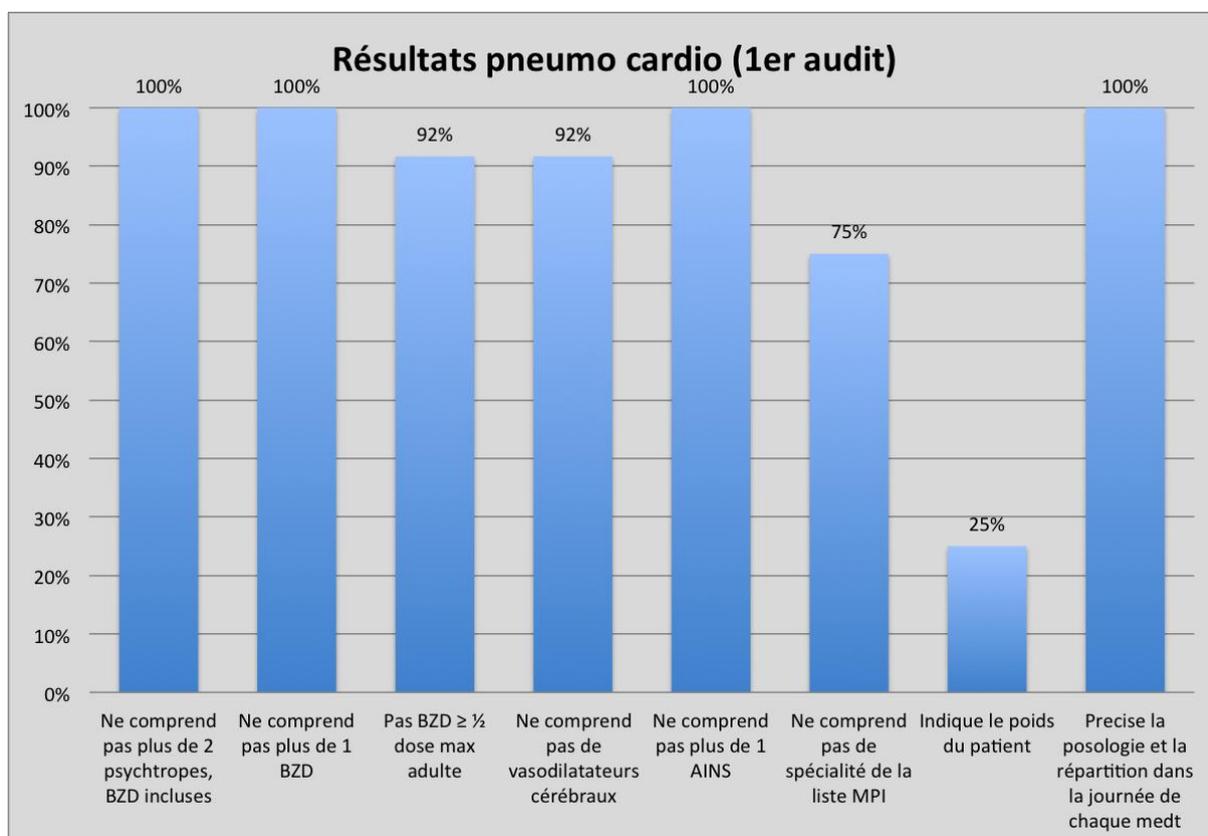


Figure 14 : Résultats de la SSR (1er audit) n = 18 patients

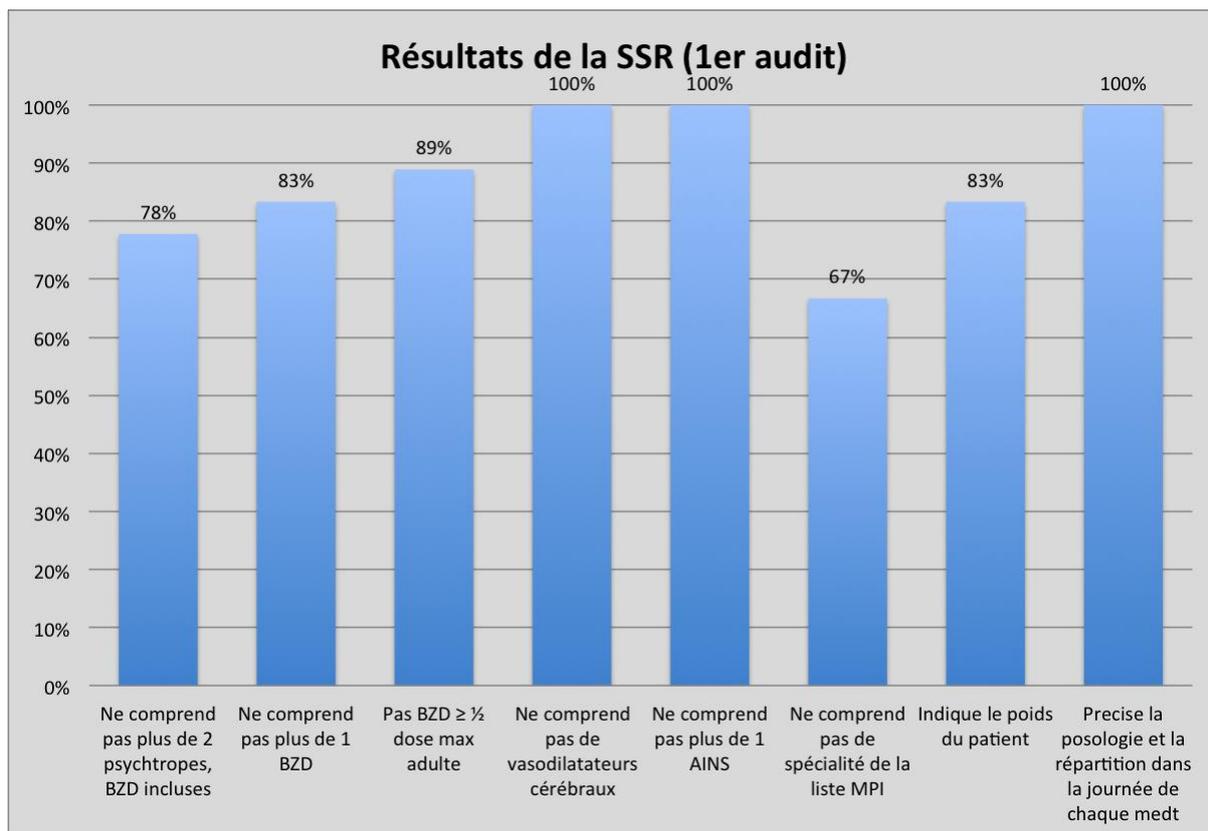


Figure 15 : Résultats de l'ULSD (1er audit) n = 30 patients

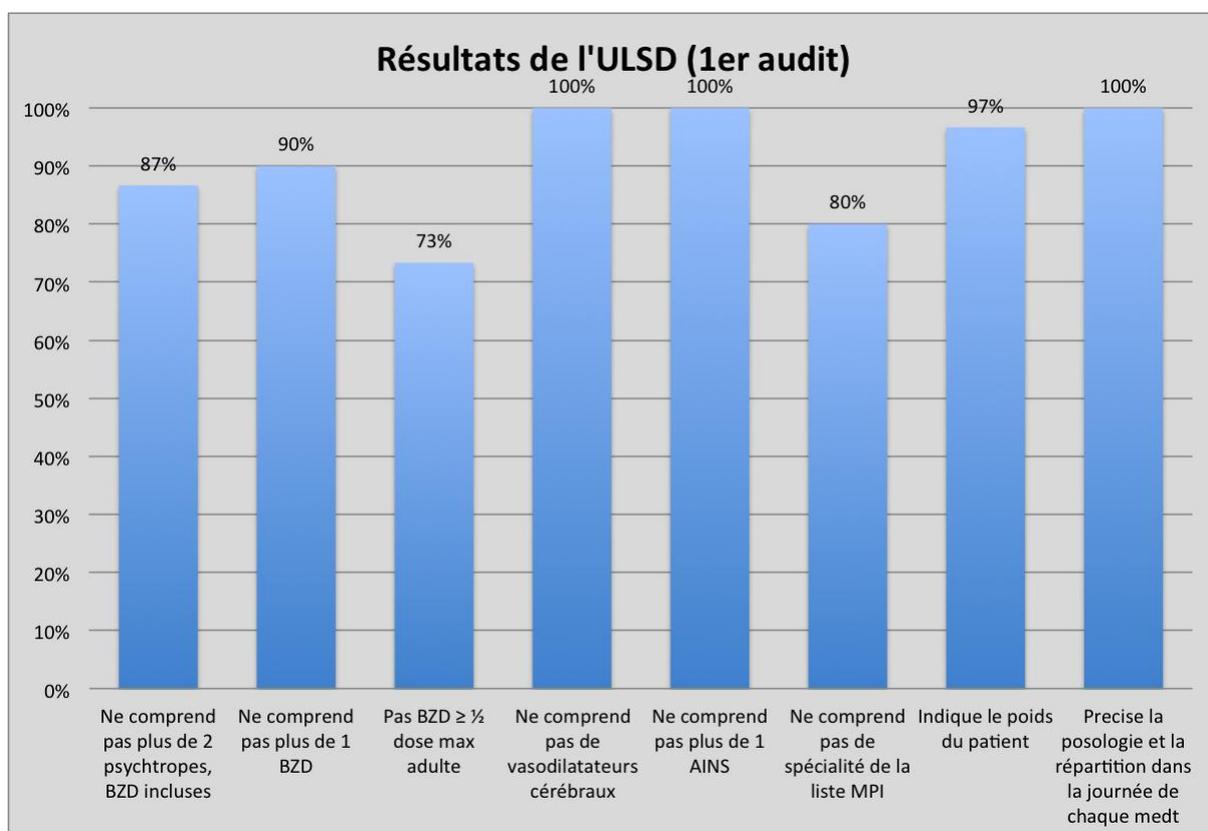


Figure 16 : Résultats de l'EHPAD (1er audit) n = 30 patients

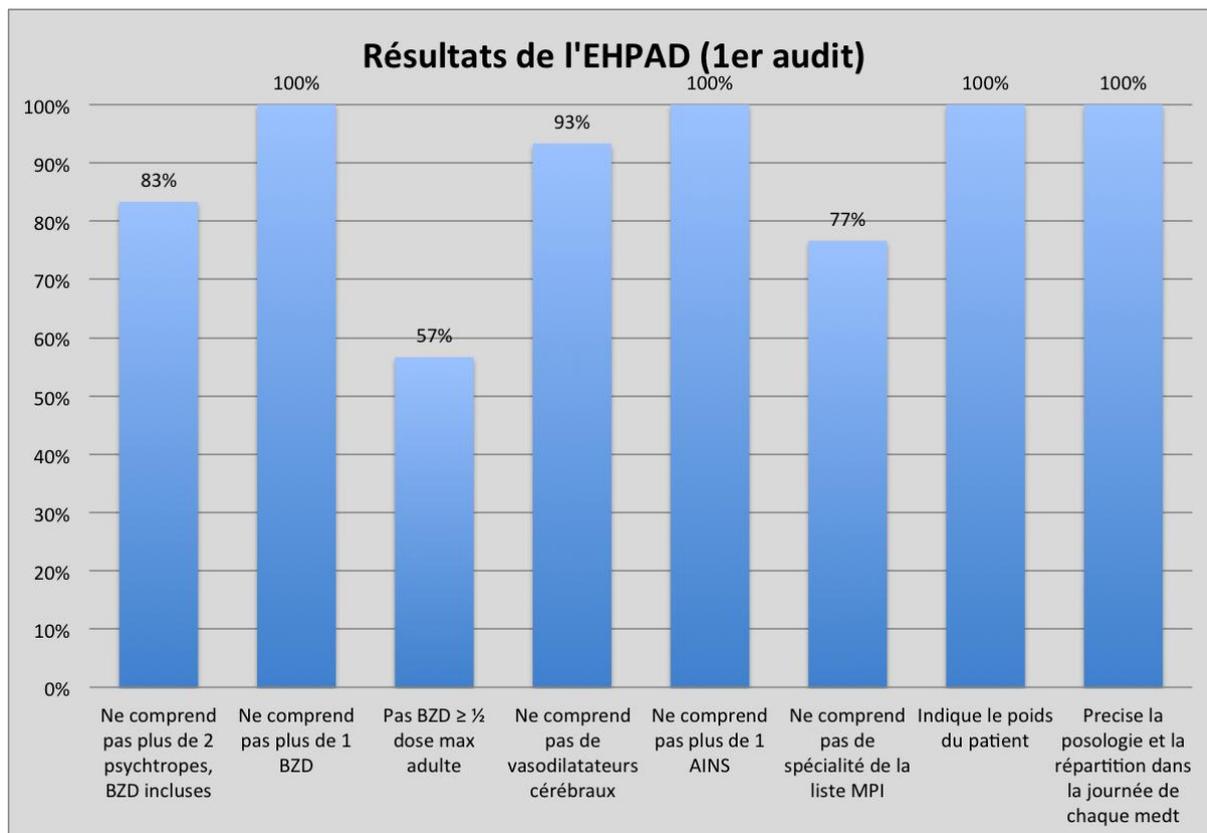


Figure 17 : Résultat tous services confondus des 3 premiers critères selon si l'on considère la zopiclone comme une BZD ou non

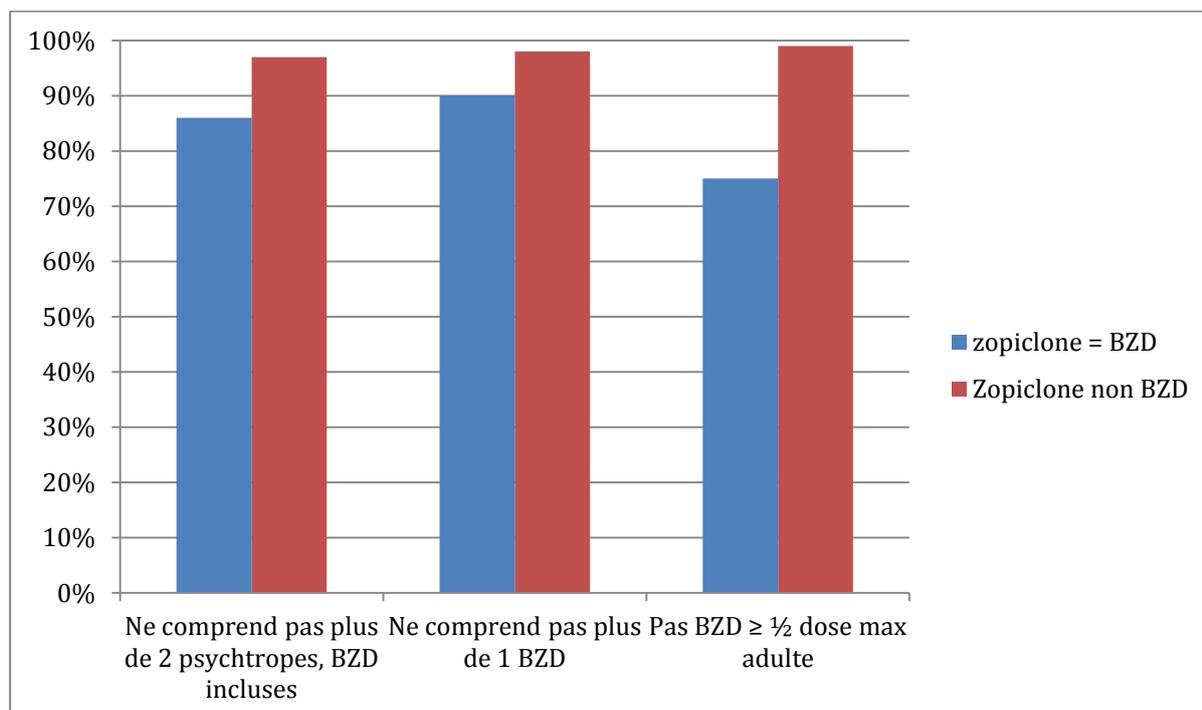
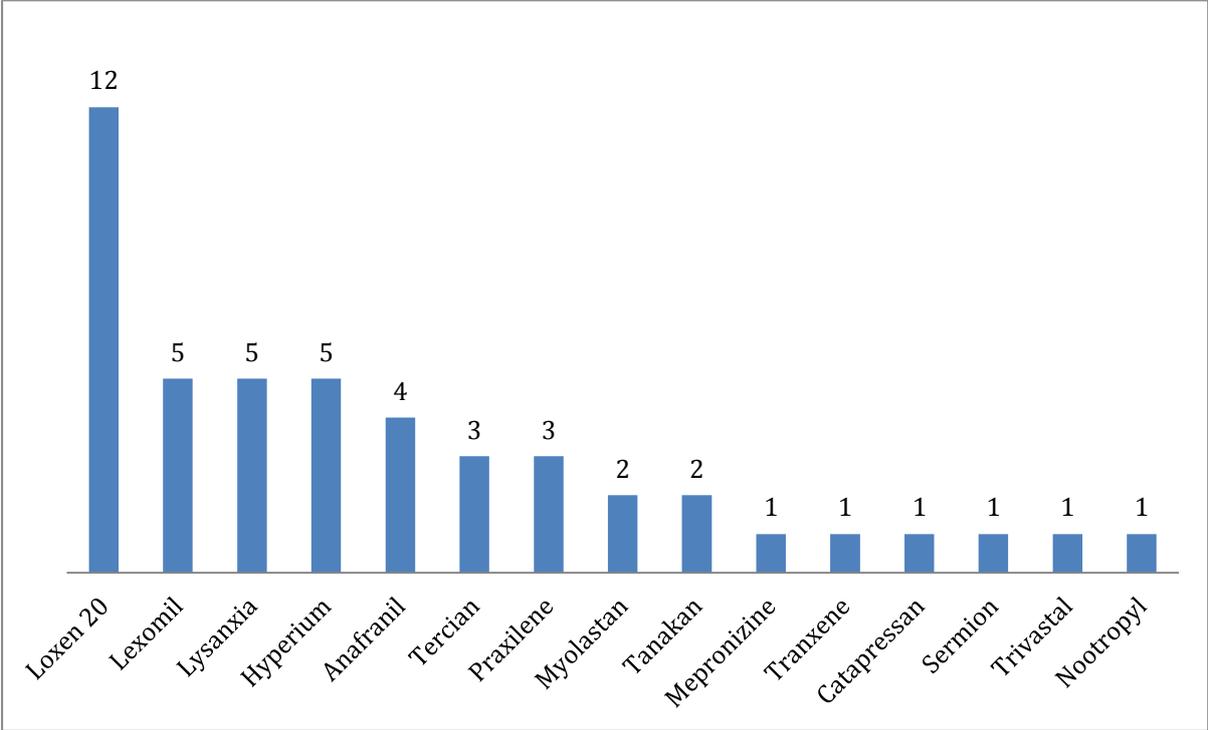


Figure 18 : Palmarès des 15 MPI les plus prescrits chez les sujets âgés le jour du 1er audit



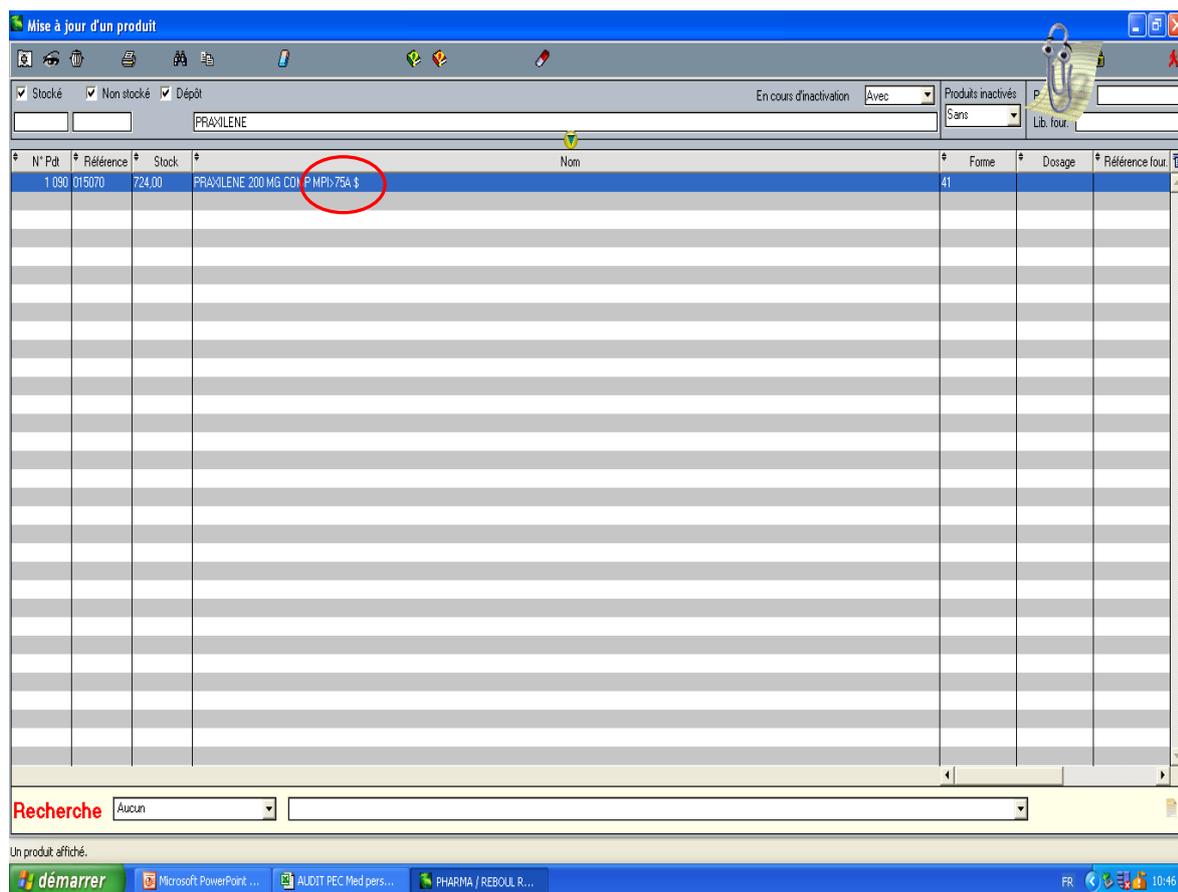
c) **Actions correctives instaurées**

Notre objectif principal était d'améliorer les deux critères les moins satisfaisants tous services confondus : « indique le poids du patient » et ne « comprend pas de spécialités de la liste MPI » tout en maintenant voire en améliorant les résultats des autres critères au sein de chaque service.

Pour cela les actions menées ont été les suivantes :

- 1- Sensibilisation du personnel médical et infirmier sur la nécessité de renseigner le poids du patient sur l'ordonnance. Lors de la formation des nouveaux internes en médecine sur le logiciel PHARMA® par les pharmaciens, ces derniers insistent sur ce point (obligation légale, nécessaire pour le calcul du DFG selon CG, nécessaire pour évaluer l'état nutritionnel ...)
- 2- Sur le logiciel PHARMA®, distinction des libellés des MPI par le **sigle « MPI>75A »** (voir figure 19), ainsi les prescripteurs sont alertés du caractère potentiellement inapproprié de ces spécialités avant de les prescrire et peuvent réévaluer la balance bénéfice-risque.

Figure 19 : sigle MPI>75 ans sur le libellé PHARMA®



3- Présentation lors des réunions de COMEDIMS de l'item 20b de la certification v2010, de la liste MPI et des alternatives thérapeutiques, des résultats du premier audit et du sigle « MPI>75A » sur le logiciel.

4- Validation de la procédure qui institutionnalise l'apparition du sigle MPI>75A sur le logiciel (voir annexe 4). La certification V2010 concernant également le service de HAD, une lettre expliquant notre travail et présentant la liste de MPI à été envoyée à tous les médecins libéraux qui prescrivent pour des patients hospitalisés en HAD (voir annexe 5).

5- Présentation en réunion du pôle médecine des résultats des services concernés, de la liste MPI ainsi que des alternatives thérapeutiques.

Présentation aux prescripteurs des EHPAD, SSR, USLD des résultats de l'audit de leur service, de la liste MPI, des médicaments MPI actuellement prescrits chez les patients en long séjour et proposition d'alternative thérapeutique.

6- Rédaction d'**opinions pharmaceutiques standardisées**, visibles par les prescripteurs via le logiciel (voir figures 20 et 21), lorsqu'un MPI est prescrit chez un sujet de plus de 75 ans expliquant pourquoi cette spécialité est potentiellement inappropriée, et proposant une alternative thérapeutique. Il avait été imaginé au début que ces informations soient enregistrées dans la fiche PHARMA® (voir figure 22) du produit mais ces informations étaient également retranscrites sur l'ordonnance de sortie du patient.

7- Participation de notre travail à la sous commission des EPP de notre établissement en vue de l'accréditation V2010. (voir annexe 3).

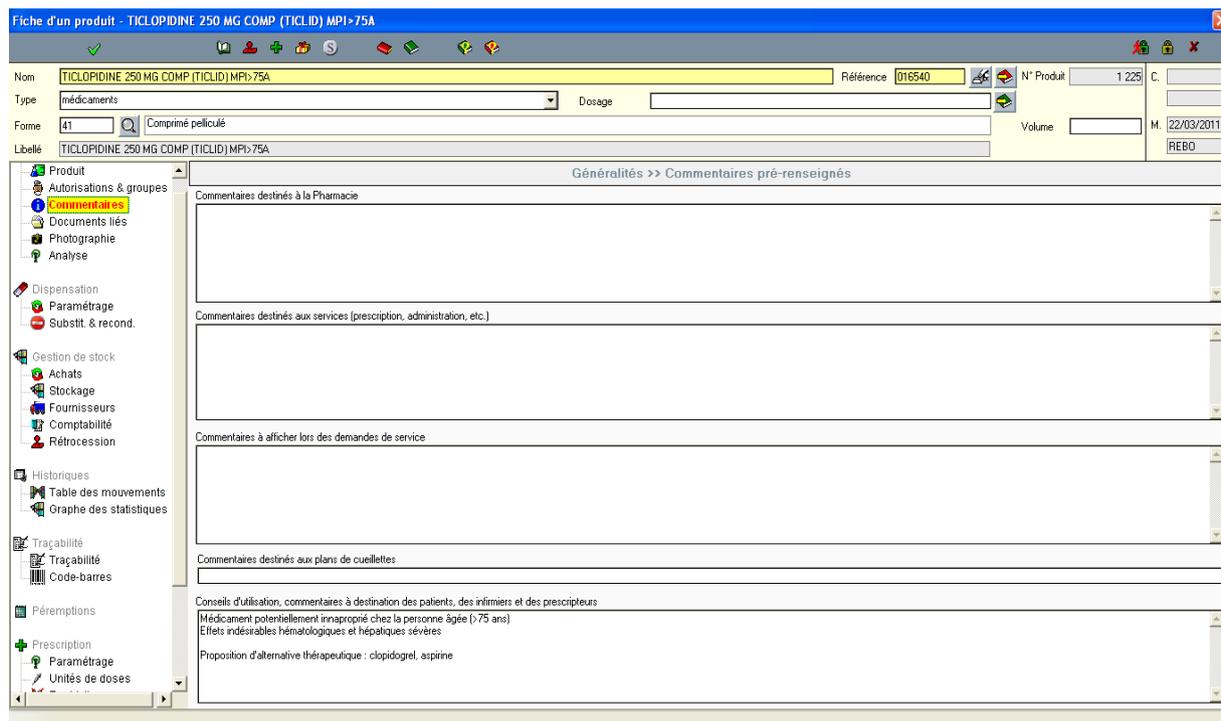
Figure 20 : Opinion pharmaceutique concernant du torental[®] et du lexomil[®]

The screenshot shows the 'Validation des prescriptions (PHARMA / REBOUL Romain (INTERNE EN PHARMACIE))' window. The patient is MARTINEZ Raymond, born 23/01/1919, 92 years old. The prescription is for TORENTAL LP 400 MG COMP MP175A. The 'Délivrance autorisée' section contains the following text: 'Problème : MP175A : potentiellement inapproprié (REBOUL Romain, le 19/05/2011 à 15:17)'. 'Les vasodilatateurs cérébraux ont une efficacité limitée et des effets indésirables importants chez le patient âgé (chutes, confusions) (REBOUL Romain, le 19/05/2011 à 15:17)'. The prescription is marked as 'comprimé' and 'si besoin'.

Figure 21 : l'opinion pharmaceutique a été lue (« carton vert ») par le prescripteur, le torental[®] arrêté (main bleue) et le lexomil[®] prescrit en "si besoin"

The screenshot shows the 'Validation des prescriptions (PHARMA / REBOUL Romain (INTERNE EN PHARMACIE))' window. The patient is MARTINEZ Raymond, born 23/01/1919, 92 years old. The list of prescriptions includes: ATARAX 25 MG COMP * \$ (1 comprimé à 21h00), MOVANE 7.5 MG (ZOPICLONE) COMP \$ (1 comprimé à 21h00), INEJUM 20 MG COMP (= MOPRAL 20) \$ (1 comprimé à 19h), LEXOMIL 6 MG BAGUETTE MP175A \$ (0.25 comprimé à 7h, 0.25 comprimé à 13h, 0.5 comprimé à 21h00 (Si besoin)), PLAVIX 75 MG CLOPIDOGREL COMP * \$ (1 comprimé à 7h), SERC 8 MG COMP \$ (1 comprimé à 7h, 1 comprimé à 19h), SEROPLEX 10 MG CPR \$ (1 comprimé à 19h), TADENAN 50 MG CAPSULE \$ (1 capsule à 7h, 1 capsule à 19h), TORENTAL LP 400 MG COMP MP175A \$ (1 comprimé à 7h, 1 comprimé à 19h), ACUPAN - NEFOPAM 20 MG AMP 2 ML INJ \$ (1 ampoule toutes les 6 heures (Si besoin) - Si douleur et en 1ère intention A DONNER SUR UN SUCRE), FLAMMAZINE CREME POT 500G = SICAZINE \$ (1 application à 7h), UNIFLUID UNIDOSE LARMES ARTIFICIELLES (LACRYPOS) \$ (1 récipient unidose à 7h, 1 récipient unidose à 19h), IPRATROPIUM (ATROVENT) 0.5MG/2ML ADULTE UNIDOSE \$ (1 à 7h, 1 à 15h, 1 à 19h00), TERBUTALINE BRICANYL 5 MG/2 ML UNIDOSE \$ (1 à 7h, 1 à 15h, 1 à 19h00).

Figure 22 : commentaires au niveau de la fiche produit du logiciel PHARMA ®



d) Résultats du deuxième audit et comparaison statistique avec le premier

121 patients étaient concernés par les critères de l'étude lors du deuxième audit.

Sur l'ensemble des services (voir figure 23) :

- 6 critères sont identiques ou plus satisfaisants que lors du premier audit : « ne comprend pas plus de deux psychotropes, BZD incluses » (86% vs 86%), « ne comprend pas de benzodiazépine à de posologie supérieure à la moitié de la dose maximale chez l'adulte » (75% vs 75%), « ne comprend pas de vasodilatateurs cérébraux », (96% vs 100%) « ne comprend pas plus de un AINS » (100% vs 100%) « ne comprend pas de spécialité de la liste MPI » (69% vs 82%) et « précise la posologie et la répartition dans la journée de chaque médicament » (100% vs 100%).

- 2 critères sont moins satisfaisants que lors du premier audit : « ne comprend pas plus de 1 BZD » (90% vs 82%) et « indique le poids du patient » (61% vs 60%).

Les deux services dans lesquels les résultats sont les plus satisfaisants sont le CSG (1 seul critère en régression) et la médecine interne (aucun critère en régression)

Concernant le critère « ne comprend pas de spécialité de la liste MPI », **nous avons également audité les patients qui étaient hospitalisés dans le même service lors des deux audits** (services de long séjour : EHPAD et USLD).

41 patients étaient concernés. Parmi ceux-ci, 14 (34%) avaient au moins un MPI sur leur ordonnance lors du premier audit et seulement 9 (22%) lors du deuxième. La comparaison des deux pourcentages de cette série appariée donne une différence statistiquement significative (test du Chi², p<0,05).

Figure 23 : Comparaison tous services confondus

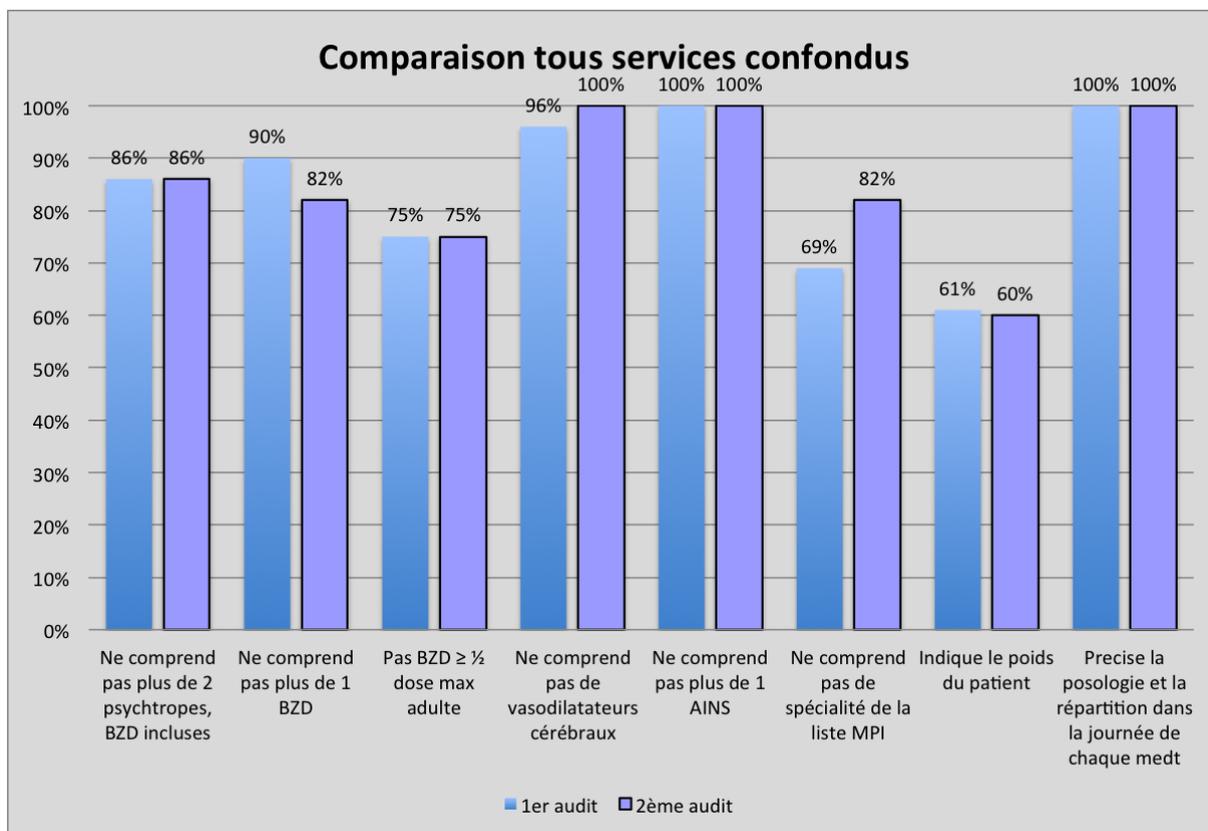


Figure 24 : Comparaison court séjour gériatrique n = 14 patients pour le deuxième audit

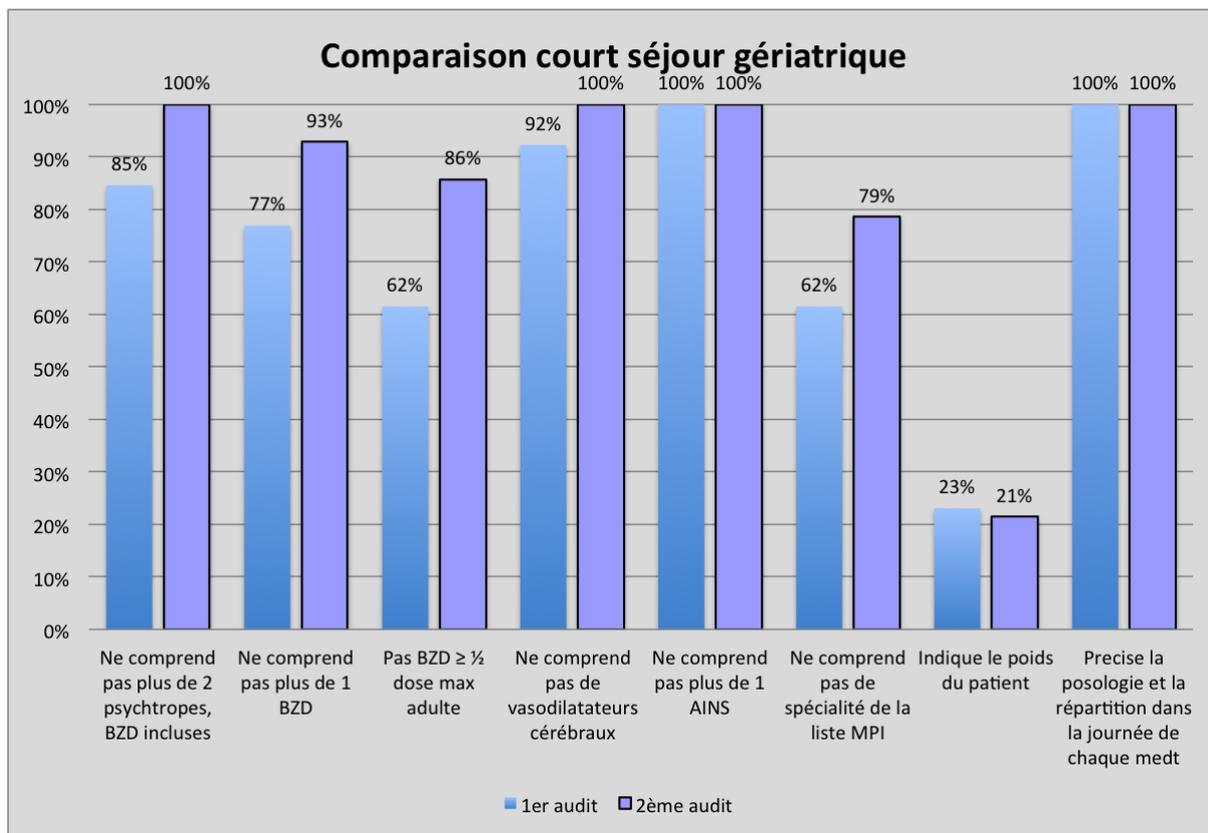


Figure 25 : Comparaison de la Médecine interne n = 16 patients pour le deuxième audit

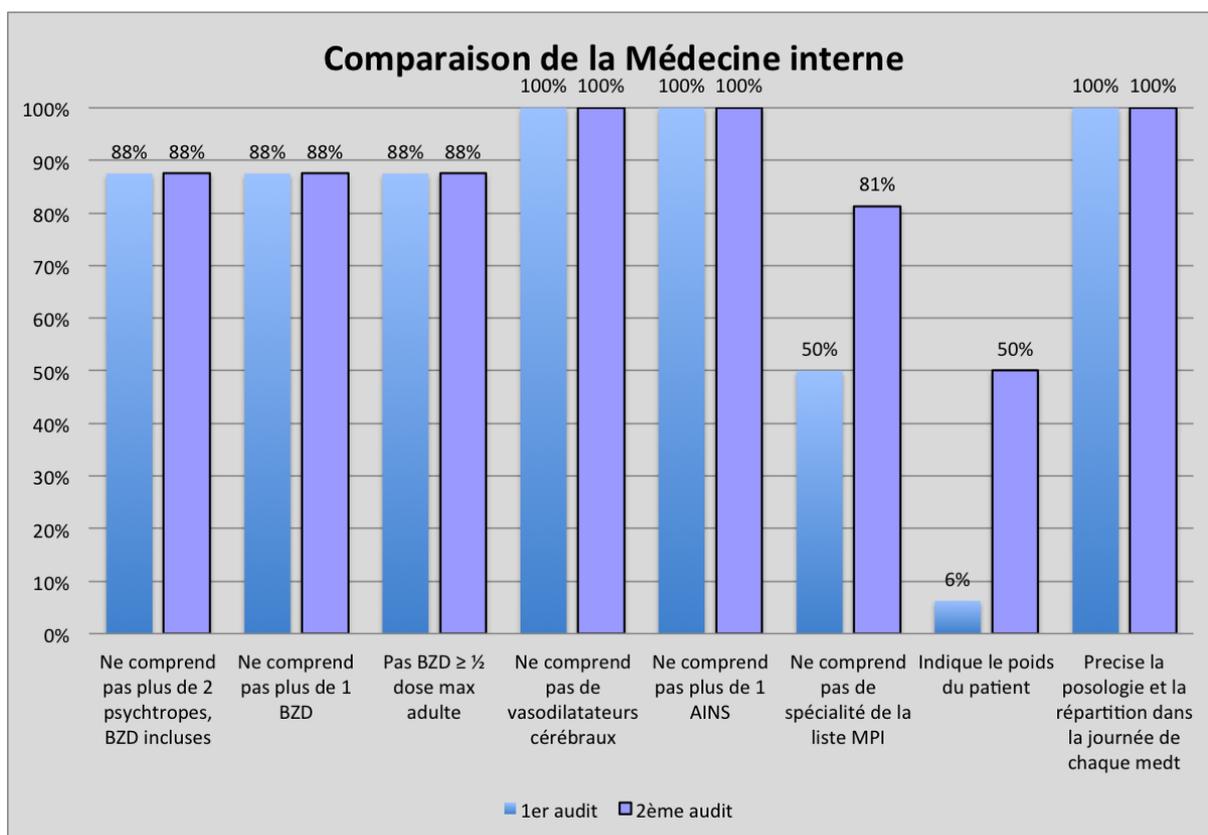


Figure 26 : Comparaison de la chirurgie n = 7 patients pour le deuxième audit

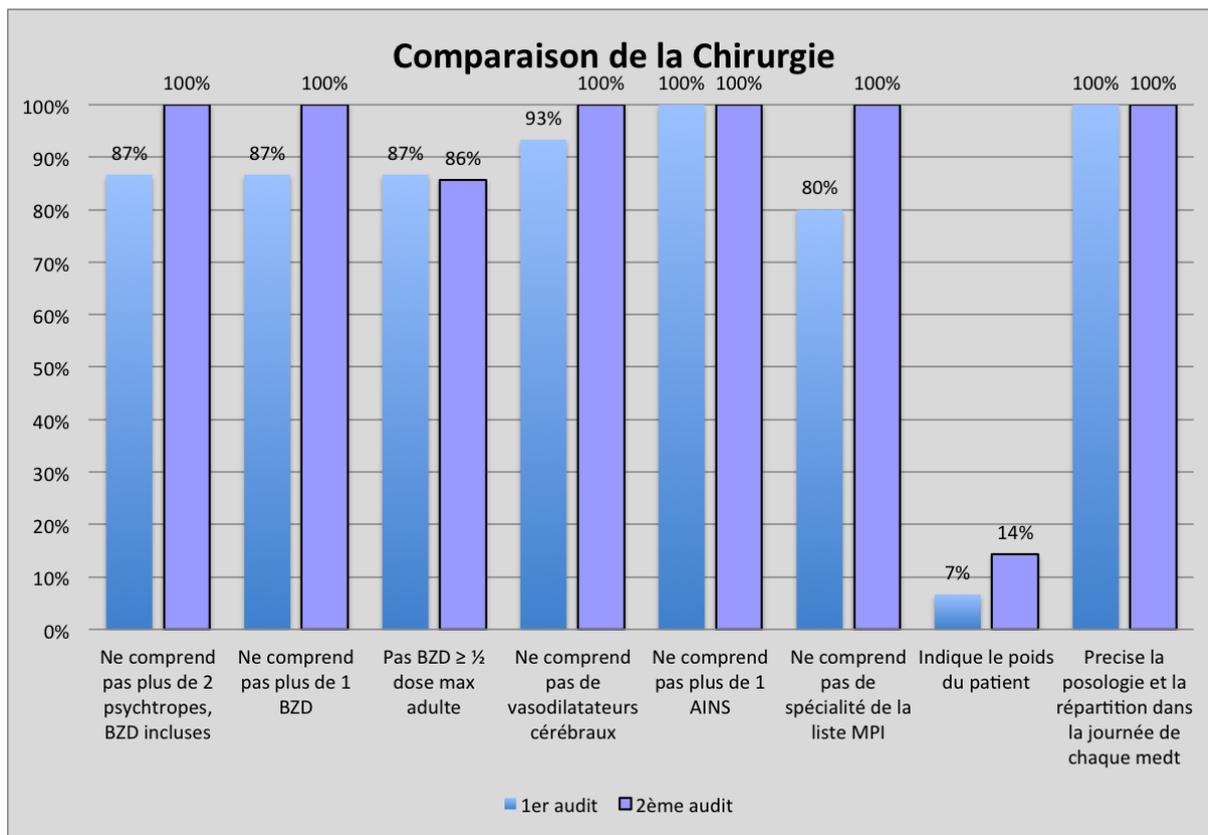


Figure 27 : comparaison de la Pneumo/Cardio n = 10 patients pour le deuxième audit

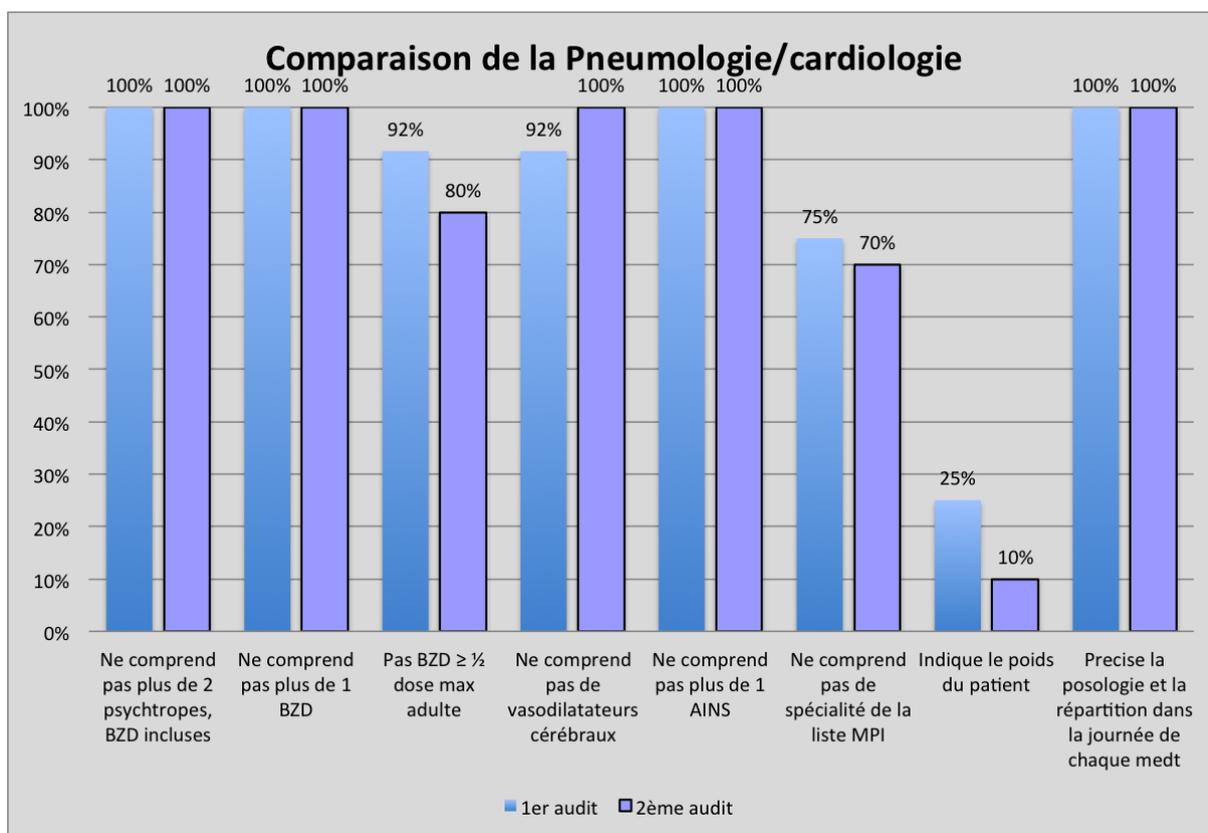


Figure 28 : Comparaison de la SSR n = 14 patients pour le deuxième audit

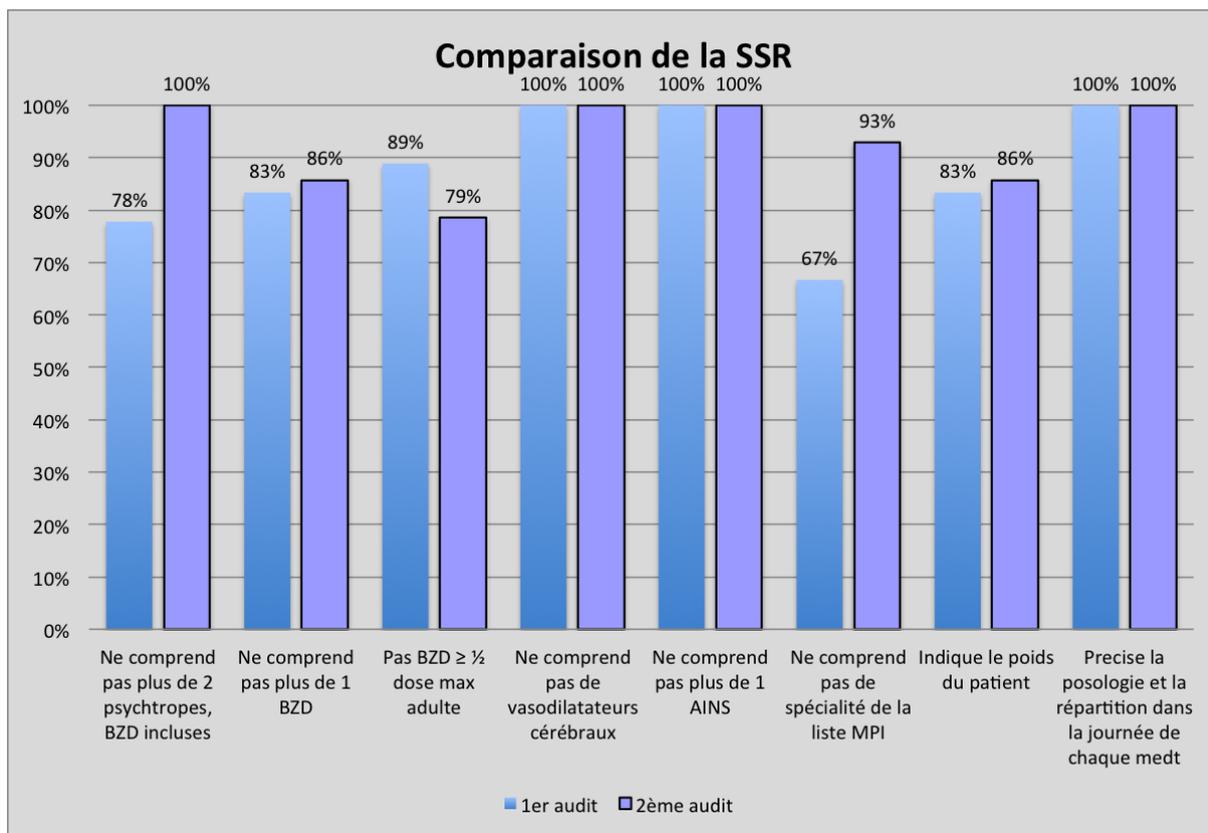


Figure 29 : Comparaison de l'USLD n = 28 patients pour le deuxième audit

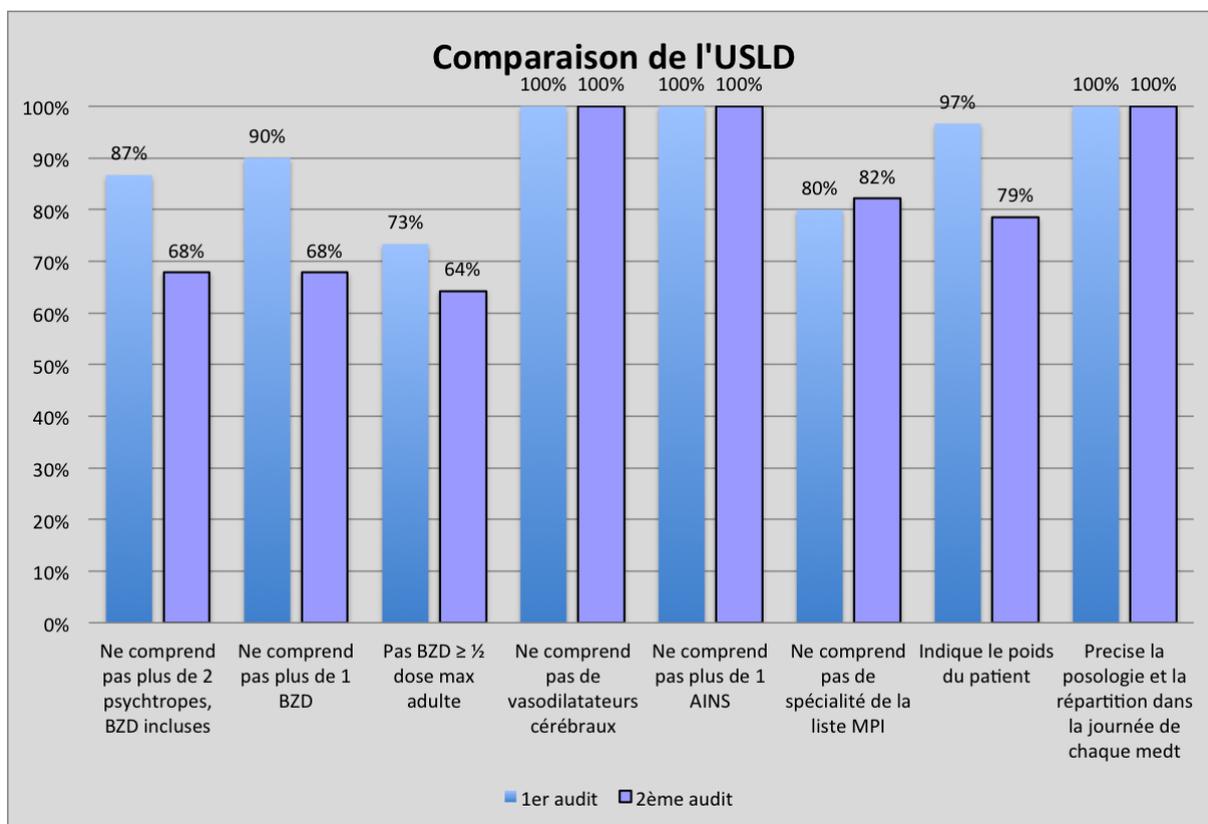
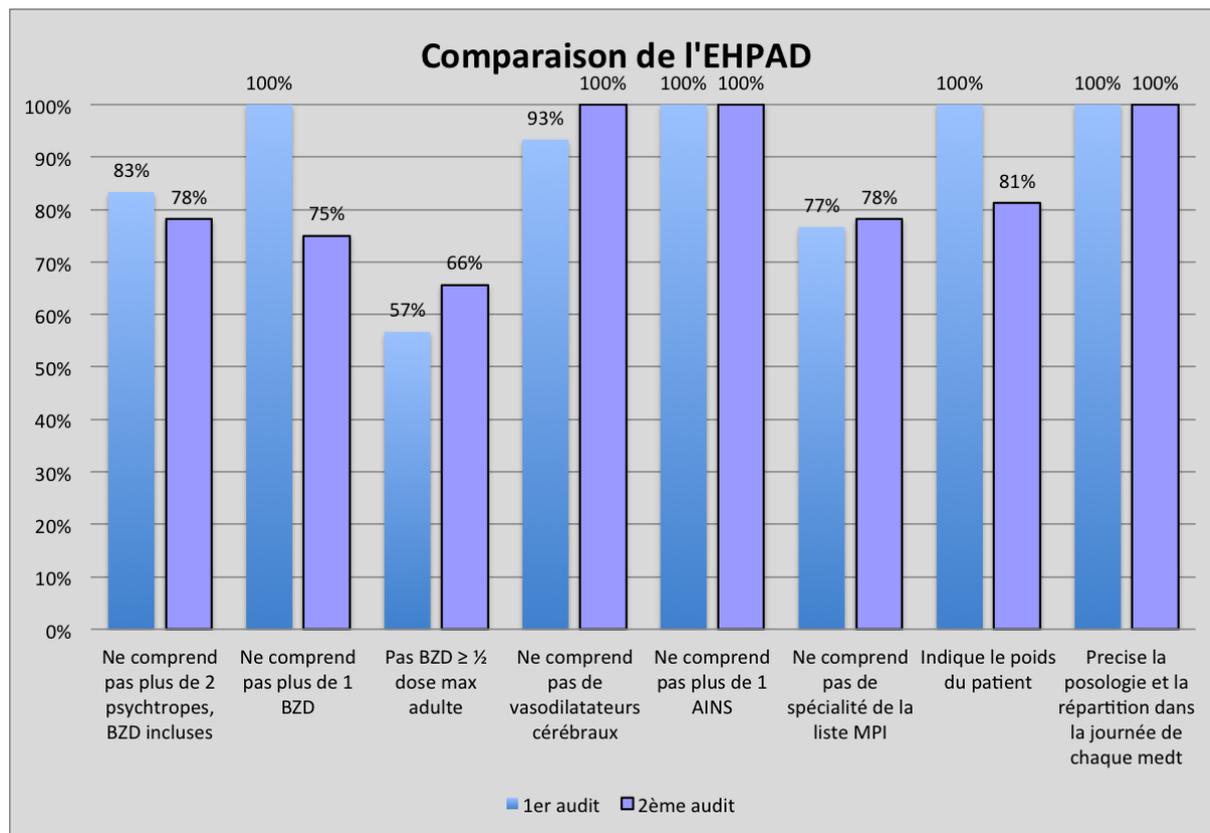


Figure 30 : Comparaison de l'EHPAD n = 32 patients pour le deuxième audit



Nous avons également comparé le nombre d'unités de MPI délivrées au sein des services de gériatrie (court séjour, USLD, EHPAD, SSR), toutes spécialités et dosages confondus sur 6 mois entre le 02/02/2011 (date du début du travail) et le 02/08/2011 par rapport à la même période en 2010 (voir tableau 8).

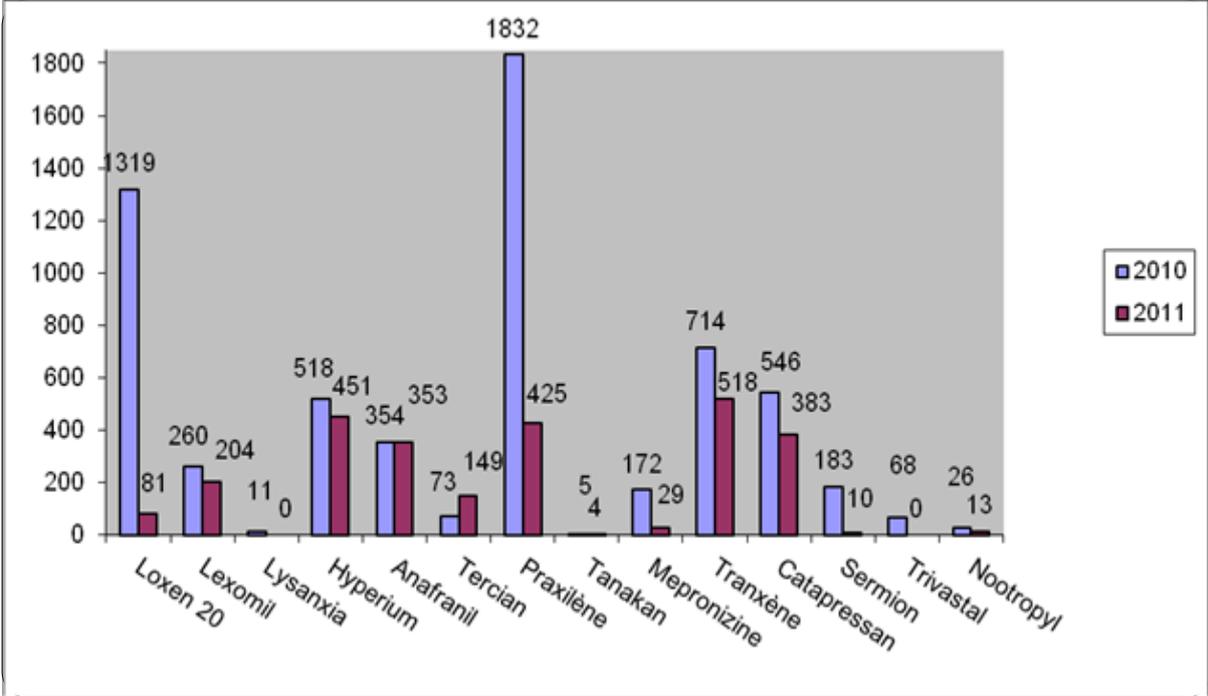
Tableau 8 : Evolution de la consommation de MPI des services de gériatrie sur un an

Spécialité	DCI	2010	2011
Anafranil	Clomipramine	354	353
Laroxyl	Amitriptyline	1	11
Ludiomil	Maprotiline	0	0
Surmontil	Trimipramine	0	0
Largactil	Clorpromazine	0	1
Neuleptil	Propericiazine	2	0
Nozinan	Levomepronazine	73	149
Tercian	Cyamemazine	23	9
Noctran	Clorazepate/acepromazine/acepometazine	101	2
Mepronizine	Mebroamate/aceprometazine	172	29
Phenergan	Prometazine	0	0
Polaramine	Dexchlorpheniramine	2	0
Lexomil	bromazepam	260	204
Valium	diazepam	11	0
Lysanxia	Prazepam	108	383
Urbanyl	clobazepam	425	95
Mogadon	Nitrazepam	4	0
Rohypnol	flunitrazepam	0	0
Tranxene	Clorazepate dipotassique	714	518
Aldomet	methyldopa	0	0
Catapressan	Clonidine	546	383
Physiotens	Moxonidine	2	0
Hyperium	Rilménidine	518	451
Adalate	Nifédipine	0	0
Loxen 20	Nicardipine	1355	129
Rythmodan	disopyramide	8	0
Ticlid	Ticlopidine	0	0
Prepacol	Bisacodyl	8	11
Myolastan	tetrazepam	0	196
Lioresal	Baclofene	42	20
Hydergine	Dihydroergotoxine	0	0

Iskedyl	Raubasine/dihydroergochristine	0	0
Tanakan	Ginko biloba	5	4
Sermion	Nicergoline	183	10
Praxilene	Naftidofuryl	1832	325
Torental	Pentoxifylline	0	25
Trivastal	Piribédil	68	0
Nootropyl	Piracetam	26	13
Vogalene	Metopimazine	17	4
Plitican	Alizapride	0	0
Persantine	Dipirydamole	0	0
Furadantine	Nitrofurantoïne	92	145

Les résultats montrent qu'il y a eu 6953 unités délivrées en 2010 et 3570 en 2011 soit une diminution de 51,4%. Sur les 42 spécialités référencées au CH d'Aubagne, 12 n'ont jamais été dispensées ni sur les 6 mois de 2010 ni sur les 6 mois de 2011 ; ces spécialités sont référencées au livret thérapeutique mais sont peu prescrites voire même ne sont pas en stock permanent à la PUI. Pour les autres spécialités, 22 ont été moins délivrées en 2011 (contre 8 qui ont été plus délivrées). Ces résultats témoignent de l'efficacité des actions entreprises. Concernant les MPI qui avaient été prescrites en plus grande quantité lors du 1^{er} audit, toutes ont été moins prescrites lors du deuxième audit (voir figure 31). En effet sur les 10 molécules les plus prescrites en février 2010, la consommation des services de gériatrie est passée de 5921 à 2597 soit une diminution de 56,1%. Sur les 5 molécules les plus retrouvées sur les ordonnances en février (le praxilène®, l'hyperium®, le tranxène®, le loxen LP® et le tranxène®), la consommation est tombée de 4844 à 1618 unités délivrées, ce qui correspond à une diminution de 66,6%.

Figure 31 : Comparaison du nombre d'unités de MPI prescrits 2010 versus 2011



Discussion :

Concernant l'adaptation posologique à la fonction rénale, le pharmacien doit impérativement estimer la clairance de la créatinine lorsque des médicaments à élimination rénale sont prescrits, et vérifier que la posologie de ces médicaments est correctement adaptée au vue de la fonction rénale. Cette étape de la validation pharmaceutique est d'autant plus importante que les sujets âgés présentent plus souvent que le reste de la population une insuffisance rénale, parfois sévère. Notre étude sur cette problématique établit clairement que le choix de la formule d'estimation de la clairance à la créatinine n'est pas sans incidence. En effet, l'analyse pharmaceutique en utilisant la formule de Cockcroft et Gault risque de conduire à tort à la contre-indication ou à la diminution de posologie de certaines molécules, pouvant induire une relative « perte de chance thérapeutique » pour le patient alors que l'utilisation de MDRD risque de sous-estimer une insuffisance rénale et donc de laisser s'installer une toxicité médicamenteuse. Nos résultats montrent que les deux formules peuvent amener à des conclusions différentes sur la prescription d'un patient âgé dans près d'un tiers des cas.

Chez le sujet âgé, la clairance estimée par MDRD semble plus proche de la clairance mesurée par un gold standard comparativement à CG (Froissart et al, 2005). Plusieurs sociétés savantes et instances de santé recommandent l'utilisation de MDRD pour estimer la fonction rénale des patients âgés. Cependant, pour respecter l'AMM des médicaments, l'adaptation de posologie doit être effectuée selon les RCP, donc selon les résultats de la formule CG. La conduite à suivre la plus prudente pourrait consister à utiliser les deux formules en se basant sur CG pour l'adaptation de posologie puis, notamment en cas de résultats divergeant et sans alternative thérapeutique, à inciter le médecin à confronter ces résultats biologiques à la clinique du patient du point de vue néphrologique (signes cliniques,

comorbidités, antécédents, imagerie) voire à demander une consultation par un néphrologue.

Notre étude peut également poser la question de la conduite à tenir lors de l'étape de validation de la posologie des médicaments à élimination rénale lorsque le pharmacien ne dispose pas du poids du patient. Ce cas de figure représente environ 40% des ordonnances au sein de notre hôpital mais cette proportion peut être beaucoup plus importante dans d'autres établissements. Le pharmacien doit-il utiliser la formule MDRD non corrigée à la surface corporelle, qui est un bon indicateur de la fonction rénale du patient puisque elle n'apparaît pas significativement différente de la MDRDc dans nos résultats ? Doit-il refuser la délivrance du médicament ? Ou doit-il ne pas tenir compte de cette étape de la validation d'une ordonnance ? Ces questions ne trouvent actuellement réponse ni dans des articles scientifiques ni dans des recommandations professionnelles. Il serait souhaitable qu'une formule permettant d'adapter plus précisément les posologies des patients âgés soit développée mais surtout que ces patients soient d'avantage inclus dans des essais cliniques afin que les RCP mentionnent des données fiables à ce sujet.

Concernant l'évaluation des pratiques professionnelles, les résultats obtenus sont très encourageants. Premièrement sur les huit items de la grille d'audit et tout service confondu, seuls deux ont présentés des pourcentages plus faibles lors du deuxième audit (« l'ordonnance ne comprend pas plus de une benzodiazépine » passé de 90% à 82% et « l'ordonnance mentionne le poids du patient » passé de 61 à 60%). Pour ce dernier critère, cette diminution de 1% sur une centaine de patients n'est pas significative et on ne peut pas en déduire une régression des pratiques. L'item sur lequel ont été ciblé les principales actions d'amélioration, « l'ordonnance ne

comprend pas de MPI », a été considérablement amélioré passant de 69% à 82% des ordonnances. Le deuxième résultat marquant est la diminution de plus de 50 % du nombre de MPI délivrés aux services de gériatrie d'une année sur l'autre après la mise en place des actions d'améliorations. Ces chiffres tendent donc à montrer que le pharmacien hospitalier, ceci en étroite collaboration pluridisciplinaire, peut avoir un rôle à jouer dans la prise en charge médicamenteuse de la personne âgée.

Néanmoins, ces données ne suffisent pas à constituer une preuve irréfutable du caractère causal des actions mises en place sur l'amélioration des critères. Les EPP sont souvent constituées d'audits comportant un nombre important de critères d'évaluation (8 sur celui réalisé). Or, pour établir une preuve scientifique, il aurait été nécessaire d'obtenir des résultats statistiquement différents sur un objectif unique défini à l'avance.

Seule une étude randomisée, en double aveugle, menée avec une méthodologie rigoureuse permettrait d'établir une preuve au sens scientifique. Or, ce type d'étude est difficile à mettre en œuvre dans ce cas précis. Ces études sont de plus en plus compliquées à financer, surtout sur de petits établissements où les moyens humains sont souvent limités. C'est une des raisons pour lesquelles peu de résultats ont été testés statistiquement dans ce mémoire. A titre d'exemple, la diminution de plus de 50% de prescription de MPI est sûrement significative au point de vue strictement statistique mais elle ne permet pas d'émettre de conclusion sur la causalité entre un évènement et cette diminution. Le seul test statistique présenté sur cette EPP est un test du χ^2 pour comparer les pourcentages d'ordonnances des patients hospitalisés au moment du premier et du deuxième audit dont l'ordonnance comportait un MPI. Cela s'apparente à une étude interventionnelle et la différence significative est évocatrice d'une amélioration.

Nous avons également choisi de présenter les résultats de tous les services et pas seulement les résultats sur l'ensemble des patients hospitalisés pour illustrer les différences d'un service à l'autre. Cependant, les résultats des services avec un nombre limité de patients (7 patients en chirurgie lors du deuxième audit par exemple), sont peu interprétables lorsqu'ils sont analysés individuellement.

Le choix d'avoir recueilli les résultats selon des audits « un jour donné » à 6 mois d'intervalle peut également être discutable. Nous avons choisi cette méthode car elle permettait de constituer une EPP est donc de répondre à la fois aux items 1f et 20b du manuel de certification V2010 de l'HAS. Ces audits un jour donné fournissent une « photographie » à un instant donné des pratiques de prescription. C'est pourquoi nous avons également comparé les ordonnances des 41 patients hospitalisés lors des deux audits, ce qui constitue une étude interventionnelle sur 6 mois.

Concernant le critère « l'ordonnance ne comprend pas plus de une benzodiazépine », la diminution modérée de 8% peut s'expliquer par la diffusion par l'Afssaps entre les deux audits et reliée en interne par les pharmaciens, d'une incitation au sevrage à la mépronizine® avant son retrait d'AMM. Ce sevrage a parfois été associé à des prescriptions de benzodiazépine et notamment d'imovane®.

L'imovane a été la benzodiazépine la plus retrouvée sur les ordonnances des patients âgés, dans l'immense majorité des cas (85%) prescrite à la posologie maximale de 7,5 mg par jour. Le référencement du dosage à 3,25 est une mesure qui pourrait peut être conduire à une augmentation des prescriptions à demi-dose de cette spécialité.

Pour « l'ordonnance mentionne le poids du patient », la différence est négligeable (60% versus 61%). La mesure corrective était le rappel aux cadres des services ainsi

qu'à l'ensemble du personnel soignant de la nécessité de peser les patients et d'inscrire le poids sur la fiche informatique de ce dernier. Cette mesure avait été suivie peu de temps après d'une amélioration considérable du critère mais cette amélioration n'a été malheureusement qu'éphémère. Un rappel de la mesure aurait pu être effectué mais nous avons décidé de le réaliser après le deuxième audit plutôt que juste avant pour ne pas augmenter artificiellement les résultats. Ce critère non amélioré peut également être expliqué par le nombre plus restreint d'infirmière et d'aides-soignantes, responsables de la pesée des patients, au sein des services de soin en août par rapport au mois de février. C'est également ce critère qui est le plus variable selon les services. Il est par exemple passé de 6% à 50% en médecin interne et de 97% à 79% à l'USLD. Parfois le poids est mentionné uniquement dans les dossiers de soins et non dans Pharma®. Seul un rappel régulier aux équipes IDE permet d'obtenir une mention régulière sur un nombre important d'ordonnances.

Les résultats présentés dans ce mémoire concernent deux travaux sous la forme d'études avec une méthodologie et des objectifs définis. Notre réflexion sur la prise en charge médicamenteuse et la diminution de l'iatrogénie chez le sujet âgé nous a également conduit à développer d'autres activités et actions au niveau de l'équipe pharmaceutique. Il s'agit par exemple de la réorganisation de l'activité de l'interne en pharmacie avec une présence quotidienne au sein du service de court séjour gériatrique, lors des réunions de transmissions IDE / médecins notamment. Au sein de ce même service, la dotation en médicaments a été revue par l'interne en pharmacie et le médecin responsable de l'unité. Le nombre de spécialités a été diminué considérablement (de 284 à 215 soit une diminution de 25%). L'organisation et l'étiquetage de l'armoire à pharmacie du service ont également été revus. Une

liste des équivalences thérapeutiques a été élaborée et mise à disposition des infirmières et médecins de l'unité. Ces points n'ont pas été présentés dans la partie résultat de ce mémoire car soit ils n'étaient pas mesurables soit ils ne répondaient pas exactement aux objectifs des études. Néanmoins, ils constituent aussi un apport dans la lutte contre l'iatrogénie et les erreurs médicamenteuses au sein d'un service de gériatrie.

Conclusion
et
Perspectives :

La prise en charge thérapeutique des sujets âgés, lorsqu'elle fait intervenir une composante médicamenteuse, doit tenir compte des caractéristiques particulières de cette population. Un patient âgé a en effet une physiologie différente de celle d'un sujet jeune. L'interaction entre un médicament et l'organisme est de ce fait différente entre les deux catégories de population. Les patients âgés sont d'avantage atteints de pathologies multiples, ils sont plus fréquemment traités et hospitalisés. Cela explique en partie pourquoi le pharmacien hospitalier doit avoir un rôle plus important dans la prise en charge médicamenteuse de ces patients.

Lors de son analyse pharmaceutique, il doit non seulement détecter les interactions médicamenteuses et les contre-indications, optimiser les modalités de prises ou encore contrôler les posologies, comme dans le cas d'un sujet jeune. Il doit également accentuer sa vigilance sur la qualité de la fonction rénale, en choisissant la formule d'évaluation de la créatininémie la plus appropriée et se concentrer sur l'absence de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable ou à efficacité discutable lorsqu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres pour cette classe d'âge.

Le travail mis en place au sein de notre établissement constitue un des exemples de ce que le pharmacien hospitalier peut proposer sur le thème de la prévention de l'iatrogénie en gériatrie. Cela est grandement facilité par l'accès du pharmacien à l'intégralité du dossier patient informatisé, par la prescription nominative informatisée et par la présence du pharmacien dans les services de soins.

La pharmacie clinique, où le pharmacien hospitalier est présent « au lit du patient » est importante et utile aux services de gériatrie. Ce travail peut évidemment être réalisé sous d'autres formes selon les caractéristiques propres à chaque établissement hospitalier et à chaque pharmacie à usage intérieur (présence ou non

de l'informatisation des prescriptions, d'une dispensation journalière nominative ; nombre de pharmaciens permettant une présence suffisante dans les services de soins...).

Ainsi les perspectives à ce travail sont nombreuses. Certaines sont d'ores et déjà initiées comme l'élaboration d'un guide de prescription chez le patient âgé à destination des nouveaux internes. La création d'un livret thérapeutique destiné aux services de gériatrie a également été initiée avec comme objectif notamment de proposer une molécule préférentielle par classe thérapeutique et de proposer des formes galéniques adaptées.

L'étude de la proportion de patients qui entrent aux urgences pour chute par exemple, et dont le traitement à l'entrée comprend un MPI serait également une suite logique à donner à ce travail pour évaluer le réel impact délétère des MPI sur la clinique des patients âgés.

L'évaluation d'une cohorte de patients de plus de 75 ans et l'étude de l'évolution de leur prescription, revue par le gériatre et analysée par le pharmacien quotidiennement, tout au long de leur hospitalisation avec le comparatif entre la prescription d'entrée et de sortie peut aussi constituer une suite intéressante à nos travaux.

Le pharmacien hospitalier peut donc, par sa connaissance des médicaments et par sa place centrale dans le circuit du médicament, mener une réflexion sur la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé, véritable enjeu actuel de santé publique. Il devra alors mettre en place des actions dans le cadre d'une collaboration

pluridisciplinaire en s'appuyant sur des outils tels que les logiciels de prescriptions. Sa présence au sein des services est indispensable pour l'aider à relier le contenu des prescriptions à la clinique des patients mais surtout pour donner d'avantage de valeur à ses opinions pharmaceutiques. L'acceptation de celles-ci par l'équipe médicale passe en grande partie par une reconnaissance du travail et des compétences du pharmacien dans le service de soin au plus près du lit du patient.

Annexes :

CHAPITRE 2

PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Partie 3
Parcours du patient

Référence 20
La prise en charge médicamenteuse

Critère 20.a Démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient

La prise en charge médicamenteuse en établissement de santé doit assurer au bon patient, l'apport du bon médicament, à la bonne posologie, selon la bonne voie, dans les bonnes conditions et au meilleur coût. Elle s'appuie sur la maîtrise de la prescription, de la dispensation, de l'administration et sur la surveillance thérapeutique du patient. Sa continuité nécessite de prendre en compte le traitement personnel du patient à l'admission, de documenter l'exhaustivité du traitement médicamenteux lors des transferts et de la sortie et d'établir une coordination efficace avec les professionnels de ville.

La mise en place d'une démarche qualité concertée de ce processus systémique complexe, pluriprofessionnel, présentant de nombreuses interfaces concourt à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse évitable.

Pour apprécier la qualité de la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé, la HAS s'appuie notamment sur la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments (CBU Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale) passé avec l'Agence régionale de l'hospitalisation (ARH), dont les objectifs d'amélioration convergent avec les attentes de la certification.

Le programme d'actions prévu dans le CBU comprend :

- l'informatisation du circuit du médicament ;
- la prescription et la dispensation à délivrance nominative ;
- la traçabilité de la prescription à l'administration ;
- le développement d'un système d'amélioration de la qualité ;
- la centralisation de la préparation sous la responsabilité d'un pharmacien, des traitements anticancéreux, dans les établissements concernés ;
- le développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et le respect des référentiels, en cancérologie et pour les maladies rares et orphelines ;
- des engagements spécifiques pour le bon usage des produits hors GHS.

Le rapport d'étape annuel ou final de l'établissement compilant les indicateurs de suivi et de résultats au regard des objectifs quantitatifs et qualitatifs requis dans ce cadre est utilisé par la HAS ainsi que les deux items relatifs à la trace écrite des prescriptions médicamenteuses, respectivement pendant l'hospitalisation et à la sortie de l'indicateur HAS sur la tenue du dossier du patient dans les établissements concernés.

E1 | Prévoir

L'établissement de santé a formalisé sa politique d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient, en concertation avec les professionnels concernés.

Le projet d'informatisation de la prise en charge médicamenteuse complète, intégré au système d'information hospitalier est défini.

Les règles et supports validés de prescription sont en place pour l'ensemble des prescripteurs.

Des outils d'aide actualisés et validés, sont mis à la disposition des professionnels.

La continuité du traitement médicamenteux est organisée, de l'admission, jusqu'à la sortie, transferts inclus.

Les modalités assurant la sécurisation de la dispensation des médicaments sont définies.

Les règles d'administration des médicaments sont définies et la traçabilité de l'acte est organisée.

E2 | Mettre en œuvre

Des actions de sensibilisation et de formation des professionnels au risque d'erreurs médicamenteuses sont menées.

L'informatisation de la prise en charge médicamenteuse est engagée.

Les règles de prescription sont mises en œuvre.

Le développement de l'analyse pharmaceutique des prescriptions et de la délivrance nominative des médicaments est engagé.

Les bonnes pratiques de préparation sont appliquées (anticancéreux, radiopharmaceutiques, pédiatrie, etc.).

Les professionnels de santé assurent l'information des patients sur le bon usage des médicaments.

La traçabilité de l'administration des médicaments dans le dossier du patient est assurée.

E3 | Évaluer et améliorer

Un suivi d'indicateurs d'évaluation quantitatifs et qualitatifs, notamment en cohérence avec les engagements du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations est réalisé.

Un audit périodique du circuit du médicament est réalisé, notamment sur la qualité de l'administration.

Des actions visant le bon usage des médicaments sont mises en œuvre (notamment sur la pertinence des prescriptions, etc.).

Le recueil et l'analyse des erreurs médicamenteuses sont assurés avec les professionnels concernés.

Des actions d'amélioration sont mises en place suite aux différentes évaluations effectuées et à l'analyse des erreurs avec rétroinformation des professionnels.

CHAPITRE 1

MANAGEMENT DE L'ÉTABLISSEMENT

Partie 1

Management stratégique

Référence 1

La stratégie de l'établissement

Critère 1.f Politique et organisation de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)



La politique d'EPP s'inscrit dans la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Les démarches d'EPP concourent à l'amélioration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des soins. Elles concernent les activités cliniques ou médicotéchniques à visée diagnostique, thérapeutique ou préventive. Elles peuvent être conduites au sein d'un service, d'un secteur d'activité ou de manière transversale.

Les pratiques professionnelles sont constituées à la fois de pratiques individuelles et collectives et comportent une dimension organisationnelle.

Les démarches d'EPP en établissement de santé sont le plus souvent des démarches pluriprofessionnelles. L'évaluation des pratiques est un moyen pour parvenir à l'objectif d'amélioration des pratiques et non une fin en soi.

Pour développer l'EPP, l'établissement doit mettre en place un système de management et de responsabilisation qui rallie les gestionnaires et les soignants autour d'objectifs communs d'amélioration de la qualité des soins et des services et de la

sécurité du patient. Il doit favoriser le processus de concertation et de décision, par une responsabilisation partagée des professionnels, acteurs et responsables du changement.

La mise en place de l'EPP doit tenir compte à la fois des orientations stratégiques de l'établissement et des enjeux liés à une prise en charge des patients, en s'appuyant sur les travaux des collèges des bonnes pratiques de spécialités, des sociétés savantes ou des organismes agréés EPP et accréditation.

Ce critère vise à permettre à l'établissement de démontrer qu'il est entré dans une culture pérenne de l'évaluation et de l'amélioration des pratiques qui comprend également la mesure des résultats atteints.

E1 | Prévoir

La stratégie de développement de l'EPP est inscrite dans la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Une concertation entre les professionnels du soin et les gestionnaires sur la stratégie de l'EPP est en place.

Les missions et les responsabilités sont définies pour organiser le développement de l'EPP dans tous les secteurs d'activité clinique ou médicotéchnique.

E2 | Mettre en œuvre

Un accompagnement des professionnels est réalisé pour la mise en œuvre de l'EPP.

L'établissement suit l'état d'avancement et l'impact de ses démarches EPP.

Les professionnels sont informés de la stratégie de l'établissement en matière de développement de l'EPP et des résultats obtenus.

E3 | Évaluer et améliorer

L'établissement rend compte de ses démarches EPP devant ses instances.

La stratégie de développement de l'EPP est révisée à périodicité définie en fonction des résultats obtenus.

 <p>Centre Hospitalier Edmond Garcin - AUBAGNE</p>	<p>PROGRAMME EPP</p>	<p>Date :10/05/2011 Version :0</p>	<p>Page 98 sur 118</p>
<p>Nom du programme PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE</p>			
<p>Domaine / thématique choisie Pharmacie</p>			
<p>Les objectifs : Cerner les axes d'amélioration au niveau de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. Sensibilisation des prescripteurs notamment des internes</p> <p>Enjeux : La polypathologie et la polymédication des personnes âgées augmentent le risque iatrogénique. Des améliorations dans ce domaine, et notamment au niveau des prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé, sont possibles pour diminuer la morbi-mortalité et la consommation de soins indues.</p> <p>Marge d'amélioration importante</p>			
<p>METHODOLOGIE</p>			
<p>Date de début de la démarche, durée, étapes intermédiaires...</p> <p>Projet sur 6 mois :</p> <p>Février 2011 : Audit état des lieux, analyse des résultats et définition d'actions d'amélioration</p> <p>Mars à mai 2011 : Mise en œuvre des actions d'amélioration et diffusion des recommandations</p> <p>Août 2011 : 2^{ème} audit de réévaluation</p>			

Mode de recueil et d'analyse des données (*type d'études, champ d'application, modalités de recueil....*)

Audit « un jour donné » sur les prescriptions informatisées de tous les patients de plus de 75 ans des 7 services des pôles Médecine (médecine interne, pneumo cardiologie, court séjour gériatrique), Chirurgie et Gériatrie (EHPAD, SSR et USLD) de l'établissement.

La grille d'audit (8 items) a été élaborée à partir de la **grille d'EPP HAS 2009** sur le même thème et d'une publication scientifique récente dressant une **liste de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé adaptée à la pratique française (Laroche et al. 2009)**

- Mise en place d'actions correctives
- 2^{ème} audit de réévaluation à 6 mois

Professionnels engagés dans le programme

M. Rocquain Julien pharmacien responsable de la pharmacovigilance.

Mme Carine Delom pharmacien.

Dr Sandrine Tournier, chef du pôle gériatrie

Référence(s) et/ou recommandations utilisée(s)

Bonnes pratiques HAS 2005 relatif aux prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé lors d'une hospitalisation

- *Arrêté du 6 avril 2011, article 8* relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé

ANALYSE DES RESULTATS ET ACTIONS D'AMELIORATION

Résultats

Synthèse des résultats 1er audit :

L'audit a concerné **134 patients**.

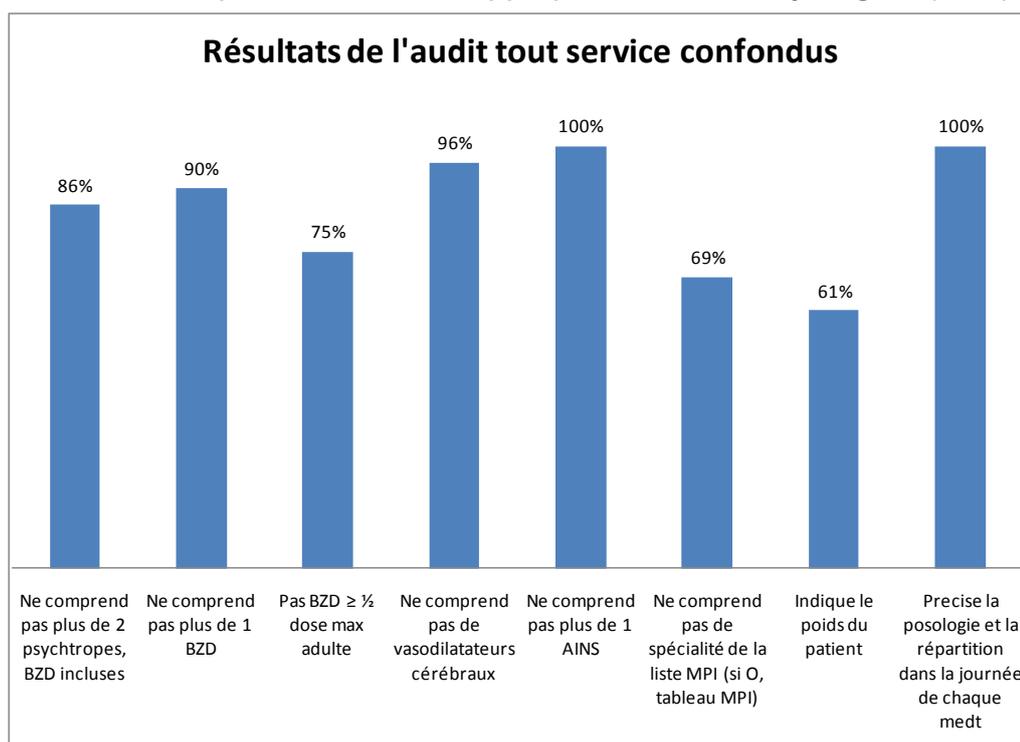
Les résultats montrent que les critères les plus satisfaisants tous services confondus :

- « pas plus d'un AINS » (100%),
- « pas de vasodilatateurs cérébraux » (96%)
- « pas plus d'une benzodiazépine » (90%)
- « pas plus de deux psychotropes » (86%).

Les moins satisfaisants étaient :

- l'indication « du poids du patient » (61%)

« l'absence de molécules potentiellement inappropriées chez le sujet âgé » (69%)



Développements ultérieurs envisagés

Propositions d'actions d'amélioration :

- Saisie du poids et de la créatinémie des patients dans le logiciel de prescription PHARMA[®] : calcul automatique de la **clairance à la créatinine**
- Information des prescripteurs sur les prescriptions inappropriées chez le sujet

âgé (Diffusion de la publication de Laroche *et al*, 2009 auprès des internes)

- Adaptation de la liste de Laroche *et al*, au CHEG et identification dans le logiciel PHARMA[®] des libellés informatiques des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé par le **sigle « MPI>75A »**

- Rédaction d'**opinions pharmaceutiques** quand cela est nécessaire avec renseignements sur le rapport bénéfice-risque défavorable de ces médicaments potentiellement inappropriés, de même qu'une proposition d'alternative thérapeutique

- **Évaluation médicale de la balance bénéfice-risque des MPI** présent sur les ordonnances des patients hospitalisés au CHEG

Lien avec le programme pluriannuel d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de l'établissement

Politique de bon usage des médicaments dans le cadre du CBU.

Actions de communication

Présentation en COMEDIMS, (mars 2010, 10 mai 2011)

Diffusion des protocoles sur l'intranet CID

annexe 4 : Procédure "prescription médicamenteuse chez les plus de 75 ans"

	CIRCUIT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES	CP/GT/PROC/2
	<i>Prescription médicamenteuse chez les patients de plus de 75 ans</i>	Version 0
		Page 1

Diffusion		Pour information : Médecins – pharmaciens			
		Pour application : médecins - pharmaciens			
Rédigé par		Validé par		Approuvé par	
Romain REBOUL Julien ROCQUAIN Sylvie GALLET Sandrine TOURNIER	26/04/11	COMEDIMS C DELOM RQ circuit des produits pharmaceutiques	10/05/2011	S MATHIOT RQ hôpital	17/05/2011

Historique

Version 0 création

Date de diffusion : 17/05/2011

1. OBJECTIFS

Proposer une réflexion au niveau de l'établissement sur le bon usage des médicaments chez le patient âgé.
Mettre à disposition des professionnels des guides/outils de prescription chez le sujet âgé.

2. DOMAINE D'APPLICATION ET SERVICES CONCERNES

- Médecins prescripteurs de tous les services accueillant des patients de plus de 75 ans.
- Pharmaciens

3. DOCUMENTS DE REFERENCE

- Critère 20b de la certification des établissements de santé V2010.
- Article 8 de l'arrêté du 6 avril 2010 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
- Bibliographie : *Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La Revue de médecine interne 30 (2009) 592-601.*
- Liste des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée (plus de 75 ans). (Annexe 1).

4. DEFINITIONS

Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée sont d'une manière générale et dans la mesure du possible à éviter, mais ne sont pas contre-indiqués et peuvent être prescrits dans un contexte clinique particulier à partir du moment où le rapport bénéfice/risque est bien évalué.

5. DESCRIPTION

Le libellé PHARMA® des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée est marqué du sigle « MPI>75A » afin d'alerter le prescripteur. Lorsqu'un de ces médicaments est prescrit chez un sujet > 75 ans, le pharmacien rédige une opinion pharmaceutique standardisée expliquant pourquoi le médicament est potentiellement inapproprié et propose une alternative thérapeutique.

6. INDICATEURS ET EVALUATION

- Audits avec notamment le pourcentage d'ordonnance de sujet âgé comprenant au moins un MPI.

7. ENREGISTREMENT

Cellule qualité, CID



Aubagne, le 19 mai 2011

**CENTRE HOSPITALIER EDMOND
GARCIN**

179 avenue des Sœurs Gastine

13677 AUBAGNE Cedex

☎ 04.42.84.71.70

☎ 04.42.84.73.95

Site Internet : www.ch-aubagne.fr

**A l'attention des médecins
prenant en charge des
patients de plus de 75 ans en
HAD**

**Objet : Diffusion de la procédure interne « Prescription médicamenteuse
chez les patients de plus de 75 ans »**

Chers Confrères,

Une réflexion est actuellement menée sur le bon usage des médicaments
chez le patient âgé au sein du Centre Hospitalier Edmond Garcin.

Veillez trouver ci-joint la procédure interne :

- « ***Prescription médicamenteuse chez les patients de plus de 75 ans*** »

Ainsi que :

- La publication du Dr. Laroche intitulée « *Médicaments potentiellement
inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique
médicale française* » publiée en 2009 dans La Revue de médecine interne et
citée dans la procédure.

Cette procédure a été rédigée en concertation avec les médecins gériatres et
les pharmaciens de l'établissement

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux Pharmaciens officinaux et hospitaliers

Spécialités contenant du méprobamate seul : Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) à compter du 10 janvier 2012

Madame, Monsieur, Cher Confrère

A la suite de la procédure nationale de réévaluation par l'Afssaps du bénéfice/risque des spécialités contenant du méprobamate seul, et dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne en cours, l'Afssaps vous informe **de la suspension des AMM à compter du 10 janvier 2012** des médicaments suivants¹ :

- **EQUANIL 250 mg comprimés enrobés**
CIP 34009 386 093 8 7 : 20 comprimés / CIP 34009 563 300 0 3 : 100 comprimés
- **EQUANIL 400 mg comprimés enrobés sécables**
CIP 34009 386 094 4 8 : 10 comprimés / CIP 34009 564 526 2 0 : 100 comprimés
- **MEPROBAMATE RICHARD 200 mg, comprimé**
CIP 3400938401080- 20 comprimés / CIP 3400955664918- 1000 comprimés
- **MEPROBAMATE RICHARD 400 mg, comprimé**
CIP 3400955170099- 500 comprimés

Un suivi national de pharmacovigilance mené sur la période de juillet 2009 à mars 2011 a en effet confirmé :

- le risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage et la survenue d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans et ce, malgré les mesures prises de minimisation du risque, dont la diminution du nombre de comprimés par boîte ;
- un mésusage notamment lié au non-respect de l'indication et des durées de traitement.

L'Afssaps demande donc aux prescripteurs :

- **de ne plus instaurer de traitement avec ces spécialités ;**
- **d'informer leurs patients actuellement traités que ces médicaments ne seront plus disponibles à compter du 10 janvier 2012 ;**
- **d'envisager une autre prise en charge des patients dès à présent ;**
- **d'arrêter progressivement le traitement afin de prévenir ou de limiter un effet rebond ou les effets d'un syndrome de sevrage.**

L'Afssaps vous invite donc à diriger les patients en cours de traitement vers leur médecin traitant.

Enfin, il vous est rappelé que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez [coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL].

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère en l'expression de mes salutations distinguées.


Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

*L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : **Afssaps-info**.
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info*

¹ indiquées dans « l'aide au sevrage chez le sujet alcoolodépendant lorsque le rapport bénéfice-risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ».

Paris, le 28 juillet 2011

Sanofi-aventis France

**MEPRONIZINE, comprimé enrobé sécable¹ :
RETRAIT D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM) A COMPTER
DU 10 JANVIER 2012.**

Madame, Monsieur, Cher Confrère

Faisant suite à la réévaluation du bénéfice/risque de sa spécialité, sanofi-aventis France vous informe, en accord avec l'Afssaps, **du retrait d'AMM à compter du 10 janvier 2012** de notre spécialité : **MEPRONIZINE, comprimé enrobé sécable²** (méprobamate 400 mg – acéprométazine 10 mg).

Une enquête de pharmacovigilance menée sur la période 2005-2011 a en effet mis en évidence :

- un mésusage notamment lié au non-respect de la posologie et de la durée de traitement favorisant la survenue d'effets indésirables graves à type de troubles de la conscience, de syndromes extra-pyramidaux, de chutes, particulièrement chez le sujet âgé
- le risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage volontaire

Dans ces conditions, l'Afssaps considère que le bénéfice thérapeutique de l'association des deux substances actives contenues dans cette spécialité ne justifie pas les risques d'effets indésirables encourus par les patients traités par Mépronizine.

Nous demandons donc aux prescripteurs :

- **de ne plus instaurer de traitement avec cette spécialité**
- **d'informer leurs patients actuellement traités par MEPRONIZINE qu'elle ne sera plus disponible à compter du 10 janvier 2012, et d'organiser dès à présent l'arrêt progressif du traitement**

Nous vous engageons donc à diriger les patients en cours de traitement vers leur médecin traitant pour que l'arrêt progressif du traitement puisse se faire dans les meilleures conditions.

L'Afssaps a publié le 25 juillet 2011 des recommandations détaillées concernant les modalités d'arrêt d'un hypnotique³. L'objectif est d'éviter de remplacer systématiquement le traitement arrêté par un autre hypnotique ou un anxiolytique à visée hypnotique.

¹ CIP 34009 306595.8.7 : 30 comprimés / CIP 34009 559005.8.0 : 50 comprimés

² indiquée dans « l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ».

³ [http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/Recommandations/Arrêt-des-hypnotiques-Consulte-a-tenir-dans-le-contexte-du-retrait-du-Nectran-R-et-de-In-Mepronizine-R-Mise-au-point/\(language\)/fr-FR](http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/Recommandations/Arrêt-des-hypnotiques-Consulte-a-tenir-dans-le-contexte-du-retrait-du-Nectran-R-et-de-In-Mepronizine-R-Mise-au-point/(language)/fr-FR)

En pratique, il est recommandé de :

- prévoir une consultation dédiée à la planification de l'arrêt du traitement avec le patient et à la réévaluation de l'insomnie ;
- adapter le rythme de réduction de la posologie à la situation de chaque patient. La dose est diminuée d'un demi-comprimé à la fois, en respectant des paliers de 2 à 4 semaines. L'arrêt du traitement doit toujours être progressif, plus particulièrement chez les utilisateurs au long cours pour lesquels il peut s'étendre de 4 semaines à plusieurs mois, afin de prévenir ou limiter les effets d'un syndrome de sevrage ;
- prévoir des consultations rapprochées pendant le sevrage, instaurer un soutien psychologique, ainsi qu'un suivi attentif des effets potentiels liés au sevrage de chacun des composants. Il peut être utile de mettre en place une prise en charge en thérapie comportementale ;
- poursuivre l'accompagnement après l'arrêt total de l'hypnotique.

Notre département d'information médicale et scientifique reste à votre disposition pour toute information complémentaire au numéro vert **0 800 394 000 pour la métropole** et au **0 800 626 626 pour les DOM-TOM**.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez [coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL].

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère en l'expression de nos salutations distinguées.



Nathalie LE MEUR
Pharmacien Responsable

**NOCTRAN® 10 mg comprimé sécable : RETRAIT d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) A
COMPTER DU 27 OCTOBRE 2011**

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Afssaps a considéré que le rapport bénéfice-risque de notre spécialité Noctran (clorzébate dipotassique 10 mg, acépromazine 0.75 mg, acéprométazine 7,5 mg) est désormais défavorable, en raison notamment de l'association de trois substances actives exposant les patients à un cumul des risques d'effets indésirables, de la persistance du mésusage constaté notamment au sein de la population âgée (non-respect de la durée de traitement et de la posologie administrée) et du risque, potentiellement fatal, encouru par le patient de surdosage volontaire¹.

En conséquence, nous vous informons du retrait d'AMM du Noctran, qui sera effectif le 27 octobre 2011, et vous demandons :

- **d'informer vos patients que la spécialité Noctran ne sera plus disponible à partir de cette date ;**
- **d'organiser l'arrêt progressif du traitement par Noctran des patients actuellement traités.**

Compte tenu de l'utilisation chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients, ce délai vous permettra de réévaluer les besoins d'un traitement hypnotique, et de proposer, si nécessaire, la meilleure alternative thérapeutique (y compris non médicamenteuse)².

En pratique, les modalités d'arrêt de Noctran sont assimilables à celles d'une benzodiazépine à demi-vie longue et suivent les recommandations de la HAS³:

- l'arrêt devra être progressif sur 4 à 10 semaines, voire plusieurs mois (3 mois) selon les difficultés de sevrage rencontrées ;
- la posologie doit être réduite progressivement (par le nombre de comprimé, puis de demi comprimé) ;
- un suivi attentif des effets potentiels, liés au sevrage de chacun des composants de NOCTRAN® devra être instauré.

Il est également proposé d'associer les mesures suivantes :

- mise en place de règle d'hygiène de vie et de régulation du cycle éveil-sommeil ;
- réduction des excitants (café, tabac) ;
- accompagnement non médicamenteux (phytothérapie, thérapies cognitivo-comportementales), surtout en cas d'anxiété concomitante ;
- rapprocher les consultations pendant le sevrage ;
- prévoir un avis spécialisé, ou une hospitalisation s'il existe d'autres dépendances associées, des troubles psychiatriques, des insomnies rebelles ou des antécédents d'échecs répétés.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL).

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Irina LEURS
Directeur Médical

Martine DUBOIS
Pharmacien Responsable

¹ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Propositions-de-la-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-3-mars-2011-Communique>

³ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age. L'Afssaps diffusera prochainement des recommandations détaillées concernant les modalités d'arrêt chez les patients traités par Noctran®

Septembre 2011

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux Pharmaciens officinaux et hospitaliers

Spécialités contenant du méprobamate seul : Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) à compter du 10 janvier 2012

Madame, Monsieur, Cher Confrère

A la suite de la procédure nationale de réévaluation par l'Afssaps du bénéfice/risque des spécialités contenant du méprobamate seul, et dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne en cours, l'Afssaps vous informe de la suspension des AMM à compter du 10 janvier 2012 des médicaments suivants¹ :

- **EQUANIL 250 mg comprimés enrobés**
CIP 34009 386 093 8 7 : 20 comprimés / CIP 34009 563 300 0 3 : 100 comprimés
- **EQUANIL 400 mg comprimés enrobés sécables**
CIP 34009 386 094 4 8 : 10 comprimés / CIP 34009 564 526 2 0 : 100 comprimés
- **MEPROBAMATE RICHARD 200 mg, comprimé**
CIP 3400938401080- 20 comprimés / CIP 3400955664918- 1000 comprimés
- **MEPROBAMATE RICHARD 400 mg, comprimé**
CIP 3400955170099- 500 comprimés

Un suivi national de pharmacovigilance mené sur la période de juillet 2009 à mars 2011 a en effet confirmé :

- le risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage et la survenue d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans et ce, malgré les mesures prises de minimisation du risque, dont la diminution du nombre de comprimés par boîte ;
- un mésusage notamment lié au non-respect de l'indication et des durées de traitement.

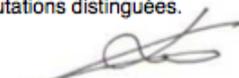
L'Afssaps demande donc aux prescripteurs :

- de ne plus instaurer de traitement avec ces spécialités ;
- d'informer leurs patients actuellement traités que ces médicaments ne seront plus disponibles à compter du 10 janvier 2012 ;
- d'envisager une autre prise en charge des patients dès à présent ;
- d'arrêter progressivement le traitement afin de prévenir ou de limiter un effet rebond ou les effets d'un syndrome de sevrage.

L'Afssaps vous invite donc à diriger les patients en cours de traitement vers leur médecin traitant.

Enfin, il vous est rappelé que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez [coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL].

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : **Afssaps-info**.
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info

¹ Indiquées dans « l'aide au sevrage chez le sujet alcoolodépendant lorsque le rapport bénéfice-risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ».

Communications affichées :

- ***Audit de pratique sur les prescriptions médicamenteuses inappropriées chez le sujet âgé et mise en place d'actions correctives.*** R Reboul, J Rocquain, C Dumazer-Carles, S Gallet, C Marble, Jean-Pastor MJ R (6^{ème} rencontres convergence santé hôpital, SNPHEPU, 21-23 septembre 2011, Tours)

- ***Réflexion pluridisciplinaire sur les prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé dans le cadre d'une EPP.*** R Reboul, J Rocquain, S Tournier (31^{èmes} Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie - JASFGG - 4 - 6 octobre 2011, Paris)

Communication orale

- ***Sujet âgé et adaptation posologique en fonction de la clairance rénale : le choix de la formule n'est pas sans incidence !*** R Reboul, J Rocquain, C Delom, C Dumazer-Carles, (6^{ème} rencontres convergence santé hôpital, SNPHEPU, 21-23 septembre 2011, Tours)

Bibliographie :

- [1]. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging liver. A review. *Gerontology* 2002; 48: 343–53.
- [2]. Auvray L, Doussin A, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS), France 2002. Paris: IRDES; 2003.
- [3]. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol Soc* 2002;103:13-27.
- [4]. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Brooks J, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–32.
- [5]. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157: 1531–6.
- [6]. Beijer HJ, de Blaey CJ Hospitalizations caused by adverse drug reactions: a meta analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002, 24(2):46–54
- [7]. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alépovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 2009 Jul 23;9:30.
- [8]. Blechman MB, Gelb AM. Aging and gastrointestinal physiology. *Clin Geriatr Med* 1999; 15: 429–38.
- [9]. Brown BK, Earnhart J. Pharmacists and their effectiveness in ensuring the appropriateness of the chronic medication regimens of geriatric inpatients. *Consult Pharm*. 2004 May;19(5):432-6.
- [10]. Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy*. 2005 Jun;25(6):831-8.
- [11]. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetcs BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1221–7.
- [12]. Crane MG, Harris JJ. Effects of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976; 87:947-59.
- [13]. Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004 Dec;2(4):257-64.
- [14]. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950 ; 29:496-508.9.

- [15]. Dedhiya SD, Hancock E, Craig BA, Doebbeling CC, Thomas J. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Dec;8(6):562-70.
- [16]. Dunnill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol* 1973 ; 110: 113–21.
- [17]. Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natle Med* 1998;182(7):57-67.
- [18]. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716–24.
- [19]. Fulop T Jr, Worum I, Csongor J, Foris G, Leovey A. Body composition in elderly people. I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects. *Gerontology* 1985; 31: 6–14.
- [20]. Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, Keating J, SherwoodRA, Jackson SHD, Swift CG. The association of age with gastric emptying. *Age Ageing* 1993; 22: 37–40.
- [21]. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72-83.
- [22]. Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée? *Thérapie* 2004;59(2):227-32.
- [23]. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1092-98.
- [24]. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT. Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther*. 1996 Jan-Feb;18(1):183-96.
- [25]. Hanlon JT, Landsman PB, COwan K, Schmader KE, Weinberger M, Uttech KM, Samsa GP, Cohen HJ. Physician agreement with pharmacist-suggested drug therapy changes for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 1996 Nov 15;53(22):2735-7.
- [26]. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am J Public Health*. 2010 Apr 1;100 Suppl 1:S105-12. Epub 2010 Feb 10.

- [27]. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140(9):714-20.
- [28]. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM, Wilson JA. Hepatic cytochrome P-4503A (CYP3A) activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1992; 64: 189–99
- [29]. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 275–83.
- [30]. Husebye E, Engedal K. The patterns of motility are maintained in the human small intestine throughout the process of aging. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 397–404.
- [31]. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging*. 2009;26(12):1013-28.
- [32]. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging*. 2005;22(1):69-82.
- [33]. Koff RS, Garvey AJ, Burney SW, Bell B. Absence of an age effect on sulfobromophthalein retention in healthy men. *Gastroenterology* 1973; 65: 300–2.
- [34]. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, Downie G, Seymour DG. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing*. 2001 May;30(3):205-11.
- [35]. Lakatta EG. Heart and circulation. In *Handbook of the Biology of Aging*, 3rd edn, eds. Schneider, EL, Rowe, J. New York, Academic Press 1990, 181–216.
- [36]. Lang Po, Hasso Y, Belmin, Payot I, Baeyens JP, Vogt-ferrier N, Gallagher P, O'Mahony D, Michel JP. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Rev can santé publique* 2009;100(6):426-31.
- [37]. Lanièce I, Couturier P, Dramé M, Gavazzi G, Lehman S, Jolly D, Voisin T, Lang PO, Jovenin N, Gouvain JB, Novella JL, Saint-Jean O, Blanchard F. Incidence and main factors associated with early unplanned hospital readmission among French medical inpatients aged 75 and over admitted through emergency units. *Age and Ageing* 2008, 37: 416-422.
- [38]. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):68-74.
- [39]. Lecadet J, Bidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine : IDonnées nationales, 2000. *Rev Méd Assur Mal* 2003;34(2):75-84.

- [40]. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from 3C study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:813–9.
- [41]. Legrain S. *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé*. Paris: GTNDO; 2003.
- [42]. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47(1):30–39
- [43]. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999 47(1):40–50
- [44]. Levey As, Adler S, Caggiula Aw, England Bk, Greene T, Hunsicker Lg, Kusek Jw, Rogers Ni, Teschan Pe. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis*. 1996 May;27(5):652-63
- [45]. Levey As, Bosch Jp, Lewis Jb, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- [46]. Levey As, Stevens La, Schmid Ch, Zhang Yi, Castro Af 3rd, Feldman Hi, Kusek Jw, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009 ; 150, 9 : 604-613
- [47]. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986 ; 21:379-84 .
- [48]. Lipton HL, Bero LA, Bird JA, Mac Phee SJ. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. A randomized controlled trial. *Med Care*. 1992 Jul;30(7):646-58.
- [49]. Litaker JR, Chou JY. Patterns of pharmacologic treatment of congestive heart failure in elderly nursing home residents and related issues: a review of the literature. *Clin Ther* 2003;25(7):1918-35
- [50]. Lumholtz B, Kampmann JJ, Siersbaeck-Nielsen K, Hansen JM. Dose regimen of kanamycin and gentamycin. *Acta Med Scand* 1974; 196: 521–4.
- [51]. M.-L. Laroche , F. Bouthier , L. Merle , J.-P. Charmes. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 592–601
- [52]. Mac Donald RK, Solomon DH, Shock NW. Aging as a factor in the renal hemodynamic changes induced by a standardised pyrogen. *J Clin Invest* 1951 ; 30:457-62.

- [53]. McLachlan MS. The ageing kidney. *Lancet* 1978; ii: 143–5.
- [54]. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385–91.
- [55]. Meyer J, Necheles H. Studies in old age. IV. The clinical significance of salivary, gastric, and pancreatic secretion in the aged. *JAMA* 1940; 115: 2050.
- [56]. Miller M, Gold GC, Friedlander DA. Physiological changes of aging affecting salt and water balance. *Rev Clin Gerontol* 1991; 1:215 -30 .
- [57]. Moore AR, O’Keeffe ST Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999, 15(1):15–28
- [58]. Naudin F, Sermet C. La prescription des médicaments à SMR insuffisant en 2001. Paris: CreDES; 2001.
- [59]. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000 Summer;7(2):103-7.
- [60]. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8
- [61]. Nyman Ha, Dowling Tc, Hudson Jq, Peter Wl, Joy Ms, Nolin Td. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011 Nov;31(11):1130-44.
- [62]. O’Neill PA, McLean KA. Water homeostasis and ageing. *Med Lab Sci* 1992; 49: 291–8.
- [63]. Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 428–34.
- [64]. Paterniti S, Dufouil C, Bisslerbe JC et al Anxiety, depression, psychotropic drug use and cognitive impairment. *Psychol Med*. 1999 Mar;29(2):421-8.
- [65]. Perri RD, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW, Cook CL, Griffin SC, Lorys RA. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother*. 2005 Mar;39(3):405-11. Epub 2005 Jan 25.
- [66]. Portnoi VA. Digitalis delirium in elderly patients. *J Clin Pharmacol* 1979; 19: 747–50.
- [67]. Rhoads M, Thai A. Physician acceptance rate of pharmacist recommendations to reduce use of potentially inappropriate medications in the assisted living setting. *Consult Pharm*. 2003 Mar;18(3):241-7.

- [68]. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327–31.
- [69]. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984 ; 69: 203–13.
- [70]. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32. Review.
- [71]. Rosenfeld JB, Shohat J, Grosskopf I. Acute renal failure: a disease of the elderly ? *Adv Nephrol* 1987; 6:59-63.
- [72]. Salive ME, Jones CA, Guralnik JM. Serum creatinine levels in older adults: relationship with health status and medications. *Age Ageing* 1995; 24:142 -50 .
- [73]. Schmader KE, Hanlon JT, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK, Weinberger M. Inappropriate prescribing and health outcomes in elderly veteran outpatients. *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):529-33.
- [74]. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001; 18: 837–51.
- [75]. Somogyi A, Hewson D, Muirhead M, Bochner F. Amiloride disposition in geriatric patients: importance of renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 1–8.
- [76]. Tobias DE. Identifying potentially inappropriate drugs for geriatric patients: updating the beers list. More evidence for the treating systolic hypertension in the elderly. *Hosp Pharm* 2004;39(3):210-4.
- [77]. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;88: 1456–62.
- [78]. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823–9.
- [79]. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006 Aug;44(8):722-30.
- [80]. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Prevenir-la-iatrogenese-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-Mise-au-point>

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressent.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.