

Remerciements

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

Je remercie également Mme Céline Bouglé d'avoir accepté d'être ma Directrice de thèse et de m'avoir soumis ce sujet. Merci Céline de m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire, de m'avoir encadré et permis de contribuer au fonctionnement de l'OMÉDIT pendant mes deux derniers semestres d'internat.

Merci à Isabelle Crinière, Antoine Coquerel et Jean-Marie Vétel d'avoir accepté d'être membres de ce jury

Merci à l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie pour m'avoir accueilli et fourni tout le soutien logistique et technique pour organiser l'enquête régionale en EHPAD. Une dédicace à toute l'équipe de la Dperf, particulièrement aux quatre « stateux », que j'ai régulièrement embêtés avec mes questions. Merci à vous tous pour votre précieuse aide. On a bien rigolé aux pauses café !

Merci à mes parents et ma famille de m'avoir toujours soutenu durant ces neuf années d'étude. Sans vous, rien de tout ça n'aurait été possible.

Merci à tous mes amis, les vieilles racines du Mans, le noyau dur d'Angers, les joyeux internes et autres amis de Caen. Vous avez tous contribué, de près ou de loin, à ce que je suis devenu. Soyez certains que je serai toujours là pour vous.

Une tendre pensée à Anne-So, merci de m'avoir encouragé et supporté au quotidien, dans les bons moments, comme dans les mauvais.

Liste des abréviations

ADR : Adverse Drug Reaction (effet indésirable médicamenteux)
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie
ARAII : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II
ARS : Agence Régionale de Santé
AS : Aide-Soignant(e)
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical Code
AUC : Area Under Curve (aire sous la courbe)
AVK : Antivitamine K
CASF : Code de l'Action Sociale et des Familles
CREDES : Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CRPV : Centre Régionale de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation des Statistiques
EGS : Evaluation Gérontologique Standardisée
EHPA : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EIG : Evénement Indésirable Grave
EIGM : Evénement Indésirable Grave Médicamenteux
ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale
GIR : Groupe Iso-Ressources
GMP : GIR Moyen Pondéré
PMP : Pathos Moyen Pondéré
HAS : Haute Autorité de Santé
IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
MMS : Mini Mental State
OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
USLD : Unité de Soins de Longue Durée

1	Introduction	5
2	Généralités.....	6
2.1	Définitions	6
2.2	Epidémiologie, santé et vieillissement	12
2.2.1	Santé de la population âgée en France	12
2.2.2	Les conséquences du vieillissement : un enjeu de santé publique.....	17
2.2.3	Etudes de cohorte sur le sujet âgé en France	22
2.2.4	Parcours de soin du sujet âgé.....	23
2.3	Physiologie et sujet âgé	37
2.3.1	Physiologie du vieillissement	37
2.3.2	Modifications pharmacologiques liées au vieillissement	41
2.3.3	Le syndrome de fragilité.....	45
2.4	Médicaments et sujet âgé	49
2.4.1	Etude des médicaments et pharmacologie.....	49
2.4.2	Effets indésirables et interactions médicamenteuses	58
2.4.3	Les événements indésirables graves	62
2.4.4	Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé	69
2.4.5	La prise en charge médicamenteuse en EHPAD	83
3	L'enquête régionale menée dans les EHPAD de Basse-Normandie	96
3.1	Contexte.....	96
3.2	Objectifs	97
3.3	Matériel et méthode.....	98
3.3.1	Présentation de l'étude	98
3.3.2	Caractéristiques de l'étude	98
3.3.3	Modalités administratives.....	100
3.3.4	Les grilles de recueil : présentation et interprétation.....	100
3.4	Résultats et interprétation.....	137
3.4.1	Questionnaire « Données administratives »	137
3.4.2	Questionnaire « Circuit du médicament »	139
3.4.3	Questionnaires « Résidents ».....	148
3.4.4	Synthèse des points critiques.....	163
3.5	Discussion générale	164
3.5.1	Une population à risque.....	164
3.5.2	Une organisation et des pratiques à améliorer.....	164

3.5.3	Une consommation médicamenteuse élevée et des prescriptions potentiellement inappropriées	166
3.5.4	Des pratiques différentes entre le public et le privé ?.....	167
3.5.5	Les limites de l'enquête.....	168
3.5.6	Comment prévenir la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD ?.....	168
3.6	Les outils proposés à l'issue de l'enquête	169
3.6.1	Outil « Qualité de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD ».....	169
3.6.2	Outil « Liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD ».....	173
4	Conclusion	175
5	Annexes.....	176
5.1	Charte d'engagement.....	176
5.2	Avis du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest II	181
6	Liste des figures	183
7	Liste des tableaux.....	185
8	Bibliographie.....	186

1 Introduction

A l'horizon 2060, une personne sur trois aura plus de 60 ans en France. La population âgée est particulièrement exposée aux évènements indésirables médicamenteux. Ces évènements sont deux fois plus fréquents après 65 ans et 20% d'entre eux conduisent à une hospitalisation après 80 ans. Les conséquences de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé sont donc graves, tant sur le plan humain que sur le plan économique. Pourtant, cette dernière est considérée comme évitable dans 40 à 60% des cas.

Le vieillissement humain s'accompagne de changements physiologiques et d'une diminution des capacités fonctionnelles et d'adaptation de l'organisme. L'avancée en âge peut également s'accompagner d'une perte d'autonomie et d'un certain nombre de pathologies. Parfois, pour diverses raisons, le maintien à domicile devient impossible conduisant le sujet âgé à quitter son logement pour un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Ces établissements accueillent une population âgée, majoritairement polypathologique et polymédicamentée, cumulant plusieurs facteurs de risque de survenue d'un évènement iatrogène médicamenteux.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de la iatrogénie médicamenteuse, ses causes, son impact et les moyens existants pour la prévenir puis, par le biais d'une enquête régionale réalisée auprès des EHPAD de Basse-Normandie, d'évaluer les risques iatrogènes en EHPAD, tant sur l'organisation du circuit du médicament que sur les pratiques de prescription de médicaments dits « inappropriés » ou à risque chez le sujet âgé.

C'est ainsi que dans un premier temps, nous aborderons le vieillissement et ses multiples enjeux et conséquences, l'interaction entre médicaments et sujet âgé ainsi que les notions d'évènements indésirables graves médicamenteux et de iatrogénie médicamenteuse. Puis, dans un deuxième temps nous exposerons les modalités de l'enquête régionale ainsi que les résultats de cette dernière qui seront interprétés et discutés.

2 Généralités

2.1 Définitions

- **La personne âgée**

Selon l’OMS, une personne est considérée comme âgée à partir de l’âge de 60 ans. On retrouve plus fréquemment dans la littérature l’âge de 65 ans. Cette définition chronologique de l’âge n’est cependant pas le meilleur indicateur des changements qui accompagne le vieillissement (1). Il existe des différences considérables entre les individus de 65 ans, que ce soit sur l’état de santé, le niveau d’activité ou de dépendance. Par ailleurs, une définition dite sociale définit une personne comme âgée lorsqu’elle cesse son activité professionnelle. Depuis une vingtaine d’années, on retrouve dans la littérature le concept de personne âgée fragile. Toutefois, ce concept est lui aussi très difficile à définir, et il n’y a pas de consensus quant à sa définition. L’ANSM et la HAS définissent dans plusieurs de leurs travaux un individu comme âgé à partir de 75 ans ou à partir de 65 ans lorsqu’il s’agit d’un sujet polypathologique.

- **Le vieillissement**

Le vieillissement, qu’il soit physiologique ou pathologique, est un processus qui modifie l’état de santé d’un individu. Le vieillissement implique divers facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Il aboutit à l’échelle d’une population à la formation d’un groupe hétérogène d’un point de vue médical et fonctionnel (2). Le vieillissement et ses conséquences seront abordés dans les différentes parties de ce mémoire.

- **Le médicament**

Le médicament est défini réglementairement comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l’homme ou chez l’animal ou pouvant leur être administrée, en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (3).

- **La polymédication**

La définition du terme « polymédication » ne fait pas consensus. Il s’agit en tout état de cause de l’administration concomitante, à une fréquence déterminée, de plusieurs médicaments à un individu. Il peut s’agir également de l’association de plusieurs médicaments, qu’ils soient prescrits par

un médecin ou achetés librement en pharmacie d'officine. Le principal déterminant de la polymédication est la polypathologie, elle-même fortement liée à l'âge. Dans la littérature, on retrouve plusieurs définitions quantitatives de la polymédication, avec un nombre variable de médicaments selon les auteurs. Pour certains, la polymédication est atteinte au-delà de trois médicaments consommés par jour et pour d'autres la limite se situe plutôt à cinq médicaments (4). La polymédication peut-être responsable d'événements indésirables graves médicamenteux en augmentant le risque d'interactions médicamenteuses et le risque de défaut d'observance (5). Dans ce cas, elle est préjudiciable pour le patient. Mais la polymédication peut également être légitime : par exemple, un patient obèse, diabétique et insuffisant cardiaque aura inéluctablement plus de cinq molécules sur son ordonnance si l'on veut traiter toutes ces pathologies. C'est pour cette raison que l'utilisation d'un nombre arbitraire de médicaments pour définir la polymédication n'est donc pas forcément adaptée. En pratique clinique, la frontière entre l'utilisation de médicaments qui réduisent la mortalité ou qui améliorent la qualité de vie et l'excès de traitement est très mince. Selon l'étude de Viktil et al (6), il y a une relation linéaire entre le nombre de médicaments consommés et la survenue d'événements indésirables graves médicamenteux (EIGM). Les auteurs ont comparé deux groupes de patients hospitalisés âgés, l'un ayant comme traitement habituel plus de cinq molécules différentes à l'admission et l'autre moins de cinq. Sur un total de 827 patients, 391 (47%) avaient plus de cinq molécules à l'admission. Un médicament supplémentaire augmente approximativement le nombre d'événements indésirables graves médicamenteux (EIGM) de 8,6%.

- **La iatrogénie**

Etymologiquement, le mot *iatrogène* provient du mot grec « *iatros* » (le médecin), et de l'élément tiré du radical du verbe grec « *genês* » (engendrer), au sens de ce qui est produit, engendré ou déterminé par l'activité médicale et plus généralement par toute activité de soin. La notion de iatrogénie a évolué au cours du temps. Dans un premier temps, la iatrogénie était uniquement imputable au médecin et au médicament prescrit. Ainsi, en 1994, dans les deux principaux dictionnaires de médecine, la iatrogénie est définie comme « tout ce qui est provoqué par le médecin et ses thérapeutiques » (Dictionnaire de Médecine Flammarion) ou comme « le résultat de l'activité médicale, initialement appliquée aux troubles induits chez le malade par l'autosuggestion induite par le contact avec le médecin » (Dictionnaire de Médecine Dorland). En 1996, la Conférence Nationale de Santé a défini la iatrogénie comme étant « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence » (7). Cela recouvre des accidents rencontrés aussi bien « en ville » (cabinet médical, pharmacie...) que dans les établissements de soins publics ou privés, qui peuvent être provoqués par des médicaments, des interventions ou une mauvaise coordination de la prise en charge.

Dans un rapport de mission du ministère des affaires sociales et de la santé datant de 1998 (8), les auteurs rapportent que la iatrogénie « ne recouvre pas la seule intervention du médecin, mais tout ce qui est du domaine de l'action médicale (thérapeutique ou diagnostique), y compris par extension, l'automédication ». Ainsi, cette définition englobe les effets indésirables imputables directement au médicament, mais également ceux imputables à tous les professionnels de santé intervenants dans le circuit du médicament : du médecin qui prescrit au pharmacien qui dispense puis à l'infirmière qui administre le médicament (en milieu hospitalier notamment). Cette définition englobe également les mauvais usages liés au patient et à l'automédication. Par ailleurs, cette définition exclut les tentatives d'autolyse médicamenteuses et les infections nosocomiales.

Enfin, le dictionnaire de la Société Française de Pharmacie Clinique définit le mot iatrogène comme « toute conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiquée ou prescrite par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (9).

- **L'interaction médicamenteuse**

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces deux médicaments (10). Les données actuelles de la littérature permettent de décrire les interactions *in-vivo* entre deux médicaments, mais peu de modèles existent au-delà de ce nombre, l'interaction entre plus de deux médicaments étant extrêmement complexe à analyser. Il existe trois mécanismes d'interactions médicamenteuses : l'interaction pharmaceutique, l'interaction pharmacodynamique et l'interaction pharmacocinétique (11).

Les interactions pharmaceutiques s'intéressent aux incompatibilités physicochimiques entre les médicaments, par exemple lors d'un mélange de deux médicaments injectables dans un soluté.

Les interactions pharmacodynamiques surviennent entre des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs (complémentaires ou antagonistes). Ces interactions se réalisent la plupart du temps au niveau des récepteurs pharmacologiques où les classiques effets agonistes et antagonistes se trouvent en compétition ou en synergie. L'exemple type est le risque hémorragique augmenté en cas de prise conjointe d'un thrombolytique, d'un anticoagulant et d'un antiagrégant plaquettaire qui ont des actions différentes, mais additives sur la coagulation (10).

Les interactions pharmacocinétiques sont définies par la modification du devenir d'un médicament dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisation, élimination) par un médicament associé. Elles mettent principalement en jeu les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament, les transporteurs qui déterminent le passage trans-cellulaire et les récepteurs qui

contrôlent l'expression des enzymes et des transporteurs. Elles se traduisent par une variation des concentrations plasmatiques du médicament (augmentation ou diminution) avec des conséquences cliniques plus ou moins importantes (11). Dans l'organisme un médicament circule sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques (inactive) et une forme libre dissoute dans le plasma (active). Par compétition, d'autres médicaments peuvent déplacer certains médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi leur forme libre et donc leur activité. Le retentissement clinique n'est cependant tangible que pour un nombre très réduit de médicaments. C'est le plus souvent à l'étape de métabolisation hépatique que se joue la majorité des interactions pharmacocinétiques. En effet, c'est l'étape où le médicament subit des transformations qui augmentent sa solubilité, facilitant ainsi son élimination. Ce sont notamment les cytochromes, hémoprotéines et complexes enzymatiques, qui par le biais de réactions, transforment le médicament. Les cytochromes P450 métabolisent plus de 80% des médicaments (12). Certains médicaments, de part leur(s) effet(s) pharmacologique(s) escompté(s) affectent l'activité enzymatique des cytochromes P450 en induisant ou en inhibant cette activité. Enfin, certains médicaments vont réduire l'élimination rénale, notamment la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active. C'est le cas par exemple pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui diminuent l'élimination rénale du lithium.

Il faut distinguer les interactions observées *in vitro* de celles ayant un véritable retentissement clinique. C'est ainsi qu'ont été définis quatre niveaux de contrainte pour une interaction (13). La contre-indication revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée, elle fait courir un risque d'accident grave injustifiable vis-à-vis du patient (ex : érythromycine/pimozide et risque de torsade de pointe). L'association déconseillée doit être évitée, sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque et une surveillance étroite du patient. La précaution d'emploi est le cas le plus fréquent, l'association étant possible dès lors que sont respectées les recommandations permettant de contrôler la survenue de l'interaction (adaptation posologique, suivi et surveillance biologique). Enfin, une interaction « à prendre en compte » correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables, il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. Afin de prévenir les événements indésirables médicamenteux graves, plusieurs outils sont disponibles auprès des professionnels de santé. On peut citer le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le supplément « interactions médicamenteuses » du Vidal®, ainsi que tous les outils « en ligne » : la banque Claude Bernard®, Thériaque®, etc.

- **L'effet indésirable**

La notion d'effet indésirable est définie dans le Code de la Santé Publique (CSP) dans son article R. 5121-153 en application du décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (14) comme une « réaction nocive et 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 restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ». Le même article définit l'effet indésirable grave comme « un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». En outre ce décret définit l'intensité de l'effet indésirable comme l'importance et le retentissement d'un effet indésirable sur la vie quotidienne d'un patient. Cette intensité peut s'apprécier selon trois degrés : faible (n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient), moyen (perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient) ou fort (empêche l'activité quotidienne habituelle du patient).

Le terme anglo-saxon correspondant à l'effet indésirable est *adverse drug reaction* (ADR). L'OMS a défini 6 grades de sévérité de l'ADR : le grade 1 correspond à « pas de sévérité », le grade 3 à « l'ADR à provoqué un allongement de l'hospitalisation », le grade 6 correspond au décès.

Une définition commune à l'OMS et à la communauté européenne (15) décrit l'effet indésirable comme une réaction nocive et 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 restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. On notera que la définition internationale de l'effet indésirable ne mentionne pas l'expression : « ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit », introduite dans la définition française depuis la publication du décret n°99-278 du 13 mars 1995 puis par le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004.

- **L'erreur médicamenteuse (9)**

Il s'agit d'un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est 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. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : la sélection du médicament, la prescription, la dispensation, l'analyse des ordonnances, la préparation galénique, le stockage, la délivrance, l'administration, l'information, le suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les (re)transcriptions.

L'erreur médicamenteuse peut provoquer un événement indésirable, ou s'avérer sans conséquence pour le patient. Lorsqu'elle n'a pas été interceptée, seule une erreur médicamenteuse avérée est susceptible de générer plusieurs types de dommages : aggravation de la pathologie, absence

d'amélioration de l'état de santé, survenue d'une pathologie nouvelle ou non prévue, altération d'une fonction de l'organisme ou réaction nocive due à la prise d'un médicament.

2.2 Epidémiologie, santé et vieillissement

2.2.1 Santé de la population âgée en France

2.2.1.1 Aspects démographiques du vieillissement

2.2.1.1.1 Données nationales

Entre 1950 et 2010, la population française a crû de 22 millions de personnes. En 1950, la part des plus de 60 ans représentait 20% de la population (8,3 millions de personnes) tandis qu'en 2000, elle représentait 27,8% de la population (16,9 millions de personnes). La population des plus de 60 ans a donc doublé entre 1950 et 2000 (16) (Tableau 1).

Année	Population en nombre (million d'habitants)			Population en proportion (%)		
	de 60 à 64 ans	65 ans ou plus	dont 75 ans ou plus	de 60 à 64 ans	65 ans ou plus	dont 75 ans ou plus
1950	2,0	4,7	1,6	4,9	11,4	3,8
1960	2,3	5,3	2,0	5,1	11,6	4,3
1970	2,6	6,5	2,4	5,2	12,8	4,7
1980	1,6	7,5	3,1	3,0	14,0	5,7
1990	2,9	7,9	3,8	5,1	13,9	6,8
2010 (p)	3,8	10,6	5,6	6,1	16,8	8,9

Tableau 1: Population âgée par tranche d'âge en nombre et en proportion (16) (données INSEE 2012)

En partant sur les bases d'évolution démographique comparables à la tendance actuelle, la France métropolitaine de 2060 comptera 11,8 millions d'habitants de plus qu'en 2007, soit 73,6 millions d'habitants. Le nombre de personnes de plus de 60 ans augmentera de plus de 10 millions. En 2060, une personne sur trois aura ainsi plus de 60 ans (17) (Tableau 2).

Selon les prévisions de l'INSEE et quelles que soient les hypothèses retenues sur l'évolution de la fécondité, des migrations ou de la mortalité, la proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus enregistrera une forte progression jusqu'en 2035. Cette augmentation est transitoire et correspond au passage à ces âges des générations du *baby-boom*. Après 2035, la part des 60 ans ou plus devrait continuer à croître, mais de manière moins prononcée (17).

Année	Population en nombre (million d'habitants)		Population en proportion (%)	
	60 ans à 74 ans	75 ans ou plus	60 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2020	11,2	6,2	17,0	9,4
2030	11,7	8,4	17,1	12,3
2040	11,5	10,4	16,3	14,7
2050	11,5	11,6	15,9	16,0
2060	11,7	11,9	15,9	16,2

Tableau 2: Projection de la population âgée par tranche d'âge de 2020 à 2060

Les hommes de plus de 65 ans représentaient 7,22% de la population au 1^{er} janvier 2012, contre 10,10% pour les femmes de la même tranche d'âge. Au sein de la tranche d'âge 65 - 79 ans, les hommes représentaient 45,4% de la population de cette tranche. Cette proportion passe à 33% dans la tranche d'âge 80 - 95 ans (18). La proportion d'hommes diminue donc avec l'âge.

Par ailleurs, l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes n'a cessé d'augmenter entre 1950 et 2009, passant de 69,2 années pour les femmes et 63,4 années pour les hommes en 1950 à 84,8 années pour les femmes et 78,2 années pour les hommes en 2011. Si on s'intéresse à l'évolution de l'espérance de vie à 60 ans entre 1950 et 2010 on constate une augmentation de 6,1 années pour les hommes et 8,7 ans pour les femmes (19).

Enfin, le mode de vie des personnes âgées a évolué au cours du temps. Depuis plusieurs années, le veuvage est en constante régression et le nombre de personnes âgées vivant en couple est passé de 52,8% à 59,5% entre 1962 et 2006. Parallèlement, le nombre de personnes de plus de 60 ans vivant seules à domicile passe de 21% à 27% entre 1962 et 2006. La cohabitation intergénérationnelle a considérablement diminué, car elle passe de 22,2% à 8,7% entre 1962 et 1999 (20).

2.2.1.1.2 Données régionales

Au 1^{er} janvier 2007, 1,461 million d'habitants résident en Basse-Normandie, dont 46% dans le Calvados. La région présente un indice de vieillissement supérieur à l'indice national (0,96 vs 0,88) et un taux de personnes âgées de plus de 75 ans supérieur à la moyenne (9,6% vs 8,3%), confirmant le vieillissement de la population bas-normande (21). Selon une projection de l'INSEE, la part des plus de 80 ans doublerait entre 2010 et 2040, atteignant 11,8% de la population bas-normande.

2.2.1.2 *Morbi-mortalité et pathologies du sujet âgé*

2.2.1.2.1 Données nationales

Nous aborderons dans cette partie les notions de morbidité chez le sujet âgé, ainsi que sur les principales causes de décès en France. Les notions de vieillissements physiologiques et pathologiques, de décompensation et de fragilité seront abordées dans une autre partie dédiée à la physiologie du vieillissement chez la personne âgée.

Des enquêtes sur l'état de santé de la population âgée en France sont régulièrement réalisées, notamment par l'IRDES, l'INSEE et par la DREES. L'IRDES réalise une enquête biennale : l'Enquête

Santé et Protection Sociale (ESPS) (22). C'est une enquête de référence sur la santé, l'accès aux soins et la couverture maladie en France. Elle recueille depuis 1988 des données sur l'état de santé, la couverture maladie, la situation sociale et le recours aux soins d'un échantillon de 8 000 ménages ordinaires soit 22 000 personnes. Concernant la santé des personnes âgées de plus de 65 ans, l'ESPS 2010 révèle que seulement 3% déclarent n'avoir aucune maladie, 50% déclarent avoir entre 2 et 6 maladies et 16% déclarent avoir plus de dix maladies. Si l'on s'intéresse au type de maladies déclarées, on constate que les maladies de l'appareil circulatoire (ex : hypertension artérielle) arrivent en tête, devant les maladies de l'œil (ex : glaucome, cataracte) et troubles de la vue et les maladies du système ostéo-articulaire. Les tumeurs arrivent loin derrière, puisqu'elles occupent la 10^{ème} position sur les 18 types de maladies ou troubles de santé que l'enquête propose. Dans l'ESPS 2004 (23), 58% des hommes et 55% des femmes de plus de 65 ans déclarent souffrir d'une maladie chronique contre 28% pour l'ensemble de la population. Des enquêtes plus anciennes, comme les enquêtes décennales sur la santé et les soins médicaux du CREDES montraient déjà en 1996 une augmentation régulière de la prévalence de la plupart des maladies. Cette croissance est sans doute due à une augmentation réelle et mécanique de la fréquence des maladies, mais peut également revêtir d'autres facteurs. En effet, toutes ces enquêtes sont déclaratives et ne se fondent pas sur des données médicales. On peut donc supposer que les déclarations se sont améliorées au cours du temps. Les méthodes de collecte ont également évolué au cours des différentes enquêtes. La résultante de ces facteurs de variation est une sur ou sous-estimation de certaines pathologies. Par exemple, la classe des « maladies ou problèmes psychiques » (ex : dépression) est sans doute sous-déclarée dans l'enquête ESPS 2010, en occupant la 9^{ème} position chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Or, si l'on compare ce chiffre avec celui des personnes âgées de plus de 65 ans vivant en établissement d'hébergement pour personne âgée (EHPA) (24) où 85% d'entre-elles souffrent de ce type de pathologie (diagnostic médical à l'appui), l'écart est troublant même si l'analyse en est hasardeuse. Concernant la morbidité en EHPA, on retrouve en tête les maladies cardiovasculaires, qui touchent les trois quart des résidents, avec de l'hypertension artérielle diagnostiquée chez 47% d'entre eux.

Concernant les causes de décès en France, les données 2009 fournies par le CépiDC ont été analysées. Il ressort de cette analyse que 9 décès sur 10 surviennent chez des personnes âgées de plus de 60 ans. La première cause de mortalité tout âge confondu en France est le cancer (29,8% des décès) suivie par les maladies de l'appareil circulatoire (27,0% des décès). Viennent ensuite les maladies de l'appareil respiratoire (6,3%), les maladies du système nerveux et des organes des sens (5,9%), les maladies digestives (4,4%) et les morts violentes. Le tableau 3 résume les causes de décès pour différentes tranches d'âge et par sexe. Après 65 ans les décès sont imputables à 31% aux maladies de l'appareil circulatoire et à 26,7% aux tumeurs. Il est intéressant de noter qu'on meurt nettement plus d'une pathologie tumorale entre 65 et 79 ans qu'après 80 ans. Des différences existent en fonction du sexe. Les décès causés par des tumeurs concernent un homme sur trois et une femme sur cinq tandis

que ceux causés par une maladie de l'appareil respiratoire concernent 28% des hommes et 32% des femmes.

Cause de décès (Homme et Femmes)	Proportion de décès tout âge confondu	Proportion de décès dans la tranche 65-79 ans	Proportion de décès dans la tranche 80 ans et plus	Proportion de décès après 65 ans		
				Homme	Femmes	Total
Tumeurs	29,80%	42,50%	19,40%	32,60%	21,60%	26,70%
Maladies de l'appareil circulatoire	27,00%	23,10%	34,00%	28,40%	32,40%	31%
Maladies de l'appareil respiratoire	6,30%	5,60%	8,10%	7,90%	6,70%	7,30%
Maladies du système nerveux et des organes des sens	5,90%	4,80%	7,50%	5,20%	7,80%	6,60%

Tableau 3: Causes de décès dans la population Française en 2009 (Données CépiDC)

2.2.1.2.2 Données nationales spécifiques aux sujets âgés hébergés en institution

Les données les plus récentes de morbi-mortalité du sujet âgé institutionnalisé datent de 2007 et proviennent de l'enquête EHPA, enquête réalisée par la DREES (25). Les institutions concernées par l'enquête sont les EHPAD, les maisons de retraite non-EHPAD, les foyers-logements et les Unités de Soins Longue Durée (USLD). Parmi les résultats, certains chiffres méritent d'être soulignés :

- 82% des résidents souffrent d'au moins une maladie neurologique ou psychiatrique ;
- 36% des résidents présentent un syndrome démentiel, dont la maladie d'Alzheimer. Ce taux grimpe à 42% en EHPAD ;
- quatre résidents sur dix ont une déficience intellectuelle, du comportement ou motrice ;
- les trois quart des résidents sont concernés par une maladie du cœur ou des vaisseaux ;
- les résidents cumulent en moyenne 6 pathologies et consomment 6,5 médicaments par jour.

2.2.1.2.3 Données régionales

La région bas-normande enregistre une surmortalité générale, pour les hommes comme pour les femmes. En revanche, comme au plan national, les causes de décès sont les tumeurs pour les hommes et les maladies de l'appareil circulatoire pour les femmes. Pour ces deux causes, la mortalité des bas-normands est significativement supérieure à la mortalité française. Sans être majoritaires, les mortalités liées à la consommation excessive d'alcool, à la consommation de tabac, aux suicides et aux accidents de la circulation sont relativement plus importantes en Basse-Normandie que dans le reste de la France (21).

2.2.1.3 Recours aux soins et à l'hospitalisation du sujet âgé

En 2010, d'après les données de l'INSEE, les principaux motifs de consultation chez le médecin pour la tranche d'âge « 65 ans et plus » sont les maladies cardiovasculaires. En effet, ces dernières représentent plus de 65 motifs de recours et/ou diagnostics pour 100 séances de médecin chez les hommes de cette tranche d'âge et 59 motifs chez les femmes (26).

En 2008, les plus de 65 ans ont été à l'origine de 35% des séjours hospitaliers (5,6 millions de séjours). Les hommes de 65 ans ou plus sont hospitalisés plus souvent que les femmes de la même tranche d'âge. Cette prédominance est due à des pathologies liées aux comportements à risque (consommation excessive d'alcool et de tabac principalement), tout comme pour la tranche d'âge inférieure (45-64 ans) (27).

Les motifs d'hospitalisation sont différents selon la tranche d'âge (65-74 ans et 75-84 ans) et le sexe. Dans la tranche d'âge « 65 ans et plus », les motifs d'hospitalisation les plus représentés sont les maladies de l'appareil circulatoire, avec 17% des séjours pour les hommes et 14% pour les femmes. Concernant les femmes, les séjours liés à la surveillance, aux bilans et à la prévention représentent 12% des séjours, les maladies de l'œil, notamment la cataracte 11% des séjours et les maladies de l'appareil digestif 10% des séjours. Les tumeurs représentent 8% des séjours pour les femmes et 12% des séjours pour les hommes. Le tableau 4 donne une présentation un peu plus fine en fonction de trois tranches d'âge et du sexe. On peut noter que les maladies de l'appareil circulatoire deviennent la première cause d'hospitalisation lorsque l'âge avance (27).

	Hommes			Femmes		
	65-74 ans	75-84 ans	85 ans et plus	65-74 ans	75-84 ans	85 ans et plus
Surveillance-Bilan-Prévention	16%	13%	10%	15%		
Maladies de l'appareil circulatoire	15%	18%	20%		14%	19%
tumeurs	14%	11%	9%	11%		
Maladies de l'appareil digestif				13%		
Maladies ophtalmologiques				11%	15%	
Traumatismes-fractures						12%

Tableau 4: Proportion des séjours hospitaliers en fonction du motif d'hospitalisation et de la tranche d'âge

En outre, les durées moyennes de séjour augmentent également avec l'âge, puisque l'on passe de 4,7 jours entre 15 et 64 ans à 7,6 jours chez les 65 ans et plus. Ceci s'explique très largement par le caractère souvent polypathologique du sujet âgé nécessitant une hospitalisation complète et plus longue que pour un sujet jeune mono-pathologique (27).

2.2.2 Les conséquences du vieillissement : un enjeu de santé publique

Le vieillissement de la population s'explique schématiquement par trois phénomènes : un phénomène transitoire, conséquence du *baby-boom* des années 1946-73 ; un phénomène de long terme, l'allongement de l'espérance de vie à 65 ans et un phénomène moins prévisible qui est la diminution des effectifs de population des moins de 20 ans par baisse des naissances (28). Selon le rapport de la deuxième assemblée mondiale sur le vieillissement (29), l'augmentation de la proportion de personnes âgées va avoir pour conséquence un développement des maladies non transmissibles, comme les pathologies cardiorespiratoires, le cancer, le diabète ou la dépression, ainsi que les maladies dégénératives. L'allongement de la durée de vie va s'accompagner de limitations fonctionnelles et psychiques. Dans un avis du ministère chargé de la santé datant d'avril 2011 (30), l'enjeu principal pour la politique nationale de santé est « d'anticiper et de s'adapter au vieillissement de la population, dans la politique de prévention (vieillir en bonne santé), l'organisation des services de soins et de réadaptation, la facilitation des conditions de vie, l'action médico-sociale et sociale, la participation de l'entourage et des aidants, ainsi que dans l'approche spécifique de la santé des personnes âgées ».

2.2.2.1 Vieillesse et dépenses de santé

L'autre enjeu majeur est bien entendu économique. Bien que les différentes projections divergent, voire se contredisent, la déformation de la pyramide des âges fera mécaniquement augmenter les dépenses de santé dans les prochaines décennies, à profil de consommation par âge inchangé. Les coûts liés à la santé augmentent fortement en fin de vie (31).

En outre, l'accroissement très rapide des consommations médicales des personnes âgées ne relève pas uniquement d'un mécanisme démographique ou épidémiologique, mais également d'une intensification du recours aux soins. Selon une étude de Dormont et al. (32), la déformation du profil de dépenses par âge est entièrement attribuable à l'évolution des pratiques de soins. Pour Dormont, le vieillissement ne joue qu'un rôle mineur dans l'explication de la croissance des dépenses de santé. Dans la figure 1, extraite de son étude, on constate qu'à tout âge, la dépense individuelle de santé est plus élevée en 2000 qu'en 1992. Cette figure représente les dépenses individuelles par âge dont l'évolution explique l'essentiel de la croissance des dépenses de santé : l'augmentation des dépenses individuelles entre 1992 et 2000 dépasse les 50 % pour presque toutes les classes d'âge. Dans la même période, la proportion des 65 ans et plus passe de 14,5 % à 16,1 % de la population française soit 1,6 point d'augmentation. Ce mécanisme est donc sans rapport avec le vieillissement. Ceci prouve bien que l'augmentation des dépenses de santé n'est pas uniquement liée à l'évolution de la démographie de la population âgée en France. La variation des dépenses de santé est donc multiparamétrique. Elle provient de l'évolution des progrès techniques, des pratiques de soins et de l'intensification des traitements, mais également des pratiques de consommation de soins, des comportements du patient, lequel décide de consulter ou non, et des décisions du médecin concernant les examens et les traitements à mettre en œuvre.

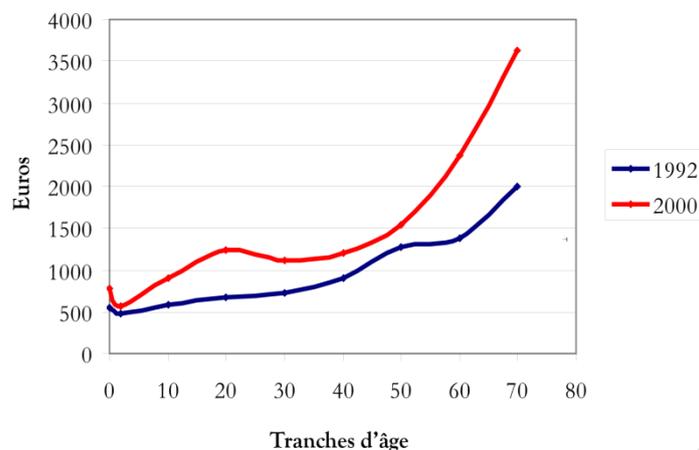


Figure 1: Evolution des dépenses de santé par tranche d'âge: comparaison entre 1992 et 2000 (32)

2.2.2.2 *Autonomie et dépendance*

Les termes d'autonomie et de dépendance ne sont pas opposés et il convient de les définir précisément pour en faire la distinction.

L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même (provient du grec « *autos* » - soi-même - et « *nomos* », loi -règle). La capacité de jugement, c'est-à-dire savoir prévoir, agir et accepter ou refuser en fonction de ce jugement est un préalable indispensable à la définition de l'autonomie. Cette notion relève de la capacité et de la liberté. Le raccourci définissant l'autonomie comme l'absence de dépendance doit être évité, ces deux notions étant bien distinctes.

La dépendance est quant à elle définie comme l'impossibilité totale ou partielle pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales et de s'adapter à son environnement. C'est un « état où la personne est dans l'impossibilité de satisfaire un ou plusieurs besoins sans action de suppléance » (33). Schématiquement, la dépendance peut-être donc d'origine physique ou d'origine psychique (l'une et l'autre étant intimement liées). La perte des capacités physiques peut survenir chez des sujets ayant des facultés intellectuelles conservées, mais la perte des capacités intellectuelles a très rapidement un retentissement sur les aptitudes physiques. La dépendance peut être une conséquence des maladies du sujet âgé, que ce soit celles responsables d'une diminution des aptitudes physiques (l'arthrose par exemple), ou celles responsables d'un déclin cognitif et d'une détérioration des performances intellectuelles (la démence par exemple). Mais pour certains auteurs, la dépendance peut également apparaître indépendamment des maladies, l'incapacité pouvant provenir d'un sentiment d'inutilité chez le sujet âgé, de la perte de motivation à « fonctionner » ou d'un besoin qu'on s'occupe de lui.

Les différents mécanismes menant à la dépendance sont tous donc liés et doivent tous être pris en compte quand il s'agit de prévenir ou de retarder la dépendance.

Les conséquences de la dépendance sur le sujet âgé lui-même et sur son entourage dépendent du degré de dépendance. Globalement, la dépendance a un impact sur la vie quotidienne et peut, si elle devient trop importante, obliger le sujet âgé à quitter le domicile pour vivre en institution.

2.2.2.2.1 Différentes classifications

L'OMS a mené depuis sa création des travaux sur ces notions aboutissant à l'élaboration de plusieurs classifications. Dans le champ de la santé, la Classification Internationale des Maladies (CIM), qui existe depuis plus d'un siècle, permet de décrire les causes de mortalité et de morbidité, et tout particulièrement les maladies aiguës, notamment infectieuses. En revanche, elle ne permet pas de décrire des situations de santé de façon globale. C'est pourquoi l'OMS a créé une classification des

« conséquences des maladies ». La première version traduite en Français en 1986 se nomme « Classification Internationale des Handicaps : Déficiences, Incapacités, Désavantages » (CIH). Dans cette classification, la dépendance est considérée comme la conséquence des pathologies. Le modèle de cette classification suit une succession en chaîne : déficience, incapacité fonctionnelle consécutive à la déficience, et handicap social (c'est le mot désavantage qui est employé dans le modèle). Ces trois plans permettent de faire le lien entre la maladie et le « résultat » sur l'état de la personne au sein de son environnement. La déficience correspond à l'aspect lésionnel et peut être temporaire ou permanente. L'incapacité correspond à l'aspect fonctionnel du handicap et le désavantage correspond à l'aspect situationnel du handicap. Une deuxième version se nommant « classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé » ou CIH-2 a vu le jour en 2000. La CIH-2 (34) s'est éloignée d'une classification des « conséquences de la maladie » (CIH) pour proposer une classification des « composantes de la santé ». Les « composantes de la santé » définissent ce qui constitue la santé, alors que les « conséquences » se focalisent sur l'impact de la maladie. Les objectifs de la CIH-2 sont donc de répondre aux critiques envers la CIH et de prendre en compte les données environnementales dans la description du handicap.

2.2.2.2.2 Evaluation de la dépendance

L'évaluation de la dépendance d'une personne est multifactorielle : elle doit prendre en compte les déficiences et les incapacités, l'environnement de la personne, son entourage, son lieu de vie, etc. Elle doit permettre d'agir en conséquence en proposant des solutions pour prendre en charge la dépendance.

Concernant l'évaluation de la personne, différentes grilles prennent en compte les activités de la vie quotidienne et affectent des scores selon les capacités de la personne à faire ces activités sans aide. Historiquement, en termes de description de profil d'incapacités, le nombre d'activités de la vie quotidienne pour lesquelles les personnes ont besoin d'aide a été mesuré par l'indicateur de Katz (35), appelé également *Activities of Daily Living* (ADL). Il s'agit d'évaluer la capacité de la personne à réaliser six activités de la vie quotidienne : faire sa toilette, s'habiller, aller aux toilettes et les utiliser, se coucher ou quitter son lit et s'asseoir et quitter son siège, contrôler ses selles et ses urines, manger des aliments déjà préparés. Une autre échelle complémentaire de l'ADL a vu le jour dans les années 90, l'*Instrumental activities of daily life* (IADL) ou échelle de Lawton qui mesure la capacité à faire ses courses, préparer un repas, faire le ménage, prendre les médicaments, sortir du logement, utiliser un moyen de transport.

Ces deux échelles, reconnues internationalement permettent une première évaluation de la dépendance de la personne. Des grilles (Géronte ou Kuntzmann) permettent également d'évaluer l'autonomie individuelle permettant un projet de soins et son suivi..

La Grille AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressource) est un outil issu de la grille Géronte permettant d'évaluer la perte d'autonomie et le degré de dépendance d'un sujet âgé, qu'il réside en institution ou à domicile. Cet outil réglementaire est utilisé depuis une quinzaine d'années en France. Cette grille s'inspire de l'ADL et l'IADL : constituée de dix variables dites discriminantes (cohérence, orientation, toilette, habillage, alimentation, élimination, transferts, déplacements à l'intérieur et à l'extérieur, communication à distance) et de sept variables dites illustratives (gestion du budget, cuisine, ménage, transport, achat, suivi d'un traitement médical, activité de temps libre), elle permet de définir un groupe iso-ressource (coté entre 1 et 6) correspondant à un degré de dépendance. Une personne GIR 6 est considérée comme autonome pour les actes essentiels de la vie courante tandis qu'une personne GIR 1 est une personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessite une présence indispensable et continue d'intervenants.

En outre, l'évaluation de la dépendance de la personne âgée grâce à cette grille s'inscrit dans un cadre réglementaire depuis 1997 (loi n° 97-60 du 24 janvier 1997) car elle permet d'accéder à des prestations sociales, notamment l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA). La grille AGGIR a été actualisée en 2008 par le biais d'un décret (Décret n° 2008-821 du 21 août 2008 relatif au guide de remplissage de la grille nationale AGGIR).

D'autres tests permettent d'analyser plus finement le niveau de dépendance d'une personne, comme par exemple les tests de marche (test *get up and go*). En outre, des tests permettent de dépister le déclin cognitif ou la démence comme le *Mini-Mental State Examination*.

2.2.2.2.3 L'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)

L'APA est entrée en vigueur en janvier 2002 (36) en remplacement de la Prestation Spécifique Dépendance (PSD). Elle constitue un droit universel dont l'objet est de rémunérer les soins de domesticité nécessaires à la prise en charge des personnes âgées en perte d'autonomie et elle permet de bénéficier des aides et services nécessaires à l'accomplissement des actes essentiels de la vie. Cette prestation en nature sert donc à rémunérer du personnel et des services. Son montant est établi en fonction du niveau de dépendance et des revenus du demandeur. Elle concerne aussi bien les personnes âgées résidant à domicile que les personnes âgées hébergées en établissement. Dans un premier temps, la personne souhaitant bénéficier de l'APA est évaluée grâce à la grille AGGIR, puis si son GIR est compris entre 1 et 4, un plan d'aide est établi en tenant compte de la dépendance et de l'environnement humain. Cette prestation est financée par les conseils généraux et allouée sous conditions de ressources.

2.2.2.2.4 Enquête Handicap-Santé en ménage ordinaire (HSM 2008)

Réalisée par l'INSEE et la DREES, l'enquête HSM (37) a interrogé 28500 personnes de tous âges vivant en ménage ordinaire en 2008, ainsi que des personnes hébergées en EHPAD, handicapées ou en grandes difficultés sociales en 2009 afin de couvrir l'ensemble de la population. Cette enquête a permis d'actualiser les données de l'enquête Handicaps-Incapacité-Dépendance menée entre 1999 et 2001. Le questionnaire de l'enquête HSM se compose de plusieurs modules : santé, déficiences, aides techniques, limitations fonctionnelles, restrictions d'activité, environnement familial et aide, aménagement du logement, accessibilité, scolarité, emploi, revenus, loisirs et discriminations. Concernant les 60-79 ans, 17% sont en perte d'autonomie et 3% en situation de dépendance. Chez les plus de 80 ans, six personnes sur dix (1,5 million) vivant à domicile sont « relativement autonomes », et un quart (611 000) souffrent d'une perte modérée de l'autonomie. Les personnes dépendantes représentent 11,2% des personnes âgées de 80 ans ou plus, soit 277 000. Enfin, la forte dépendance touche quant à elle 2,5% des personnes très âgées vivant à domicile (62 000 personnes).

2.2.3 Etudes de cohorte sur le sujet âgé en France

L'épidémiologie descriptive s'intéresse aux aspects quantitatifs de la morbidité et de la mortalité. Elle s'appuie sur des données obtenues à partir d'études transversales ou longitudinales.

Les études transversales s'intéressent à un problème ou un paramètre de santé particulier que l'on va mesurer à un moment donné sur des échantillons représentatifs des différentes tranches d'âge de la population. L'objectif est d'évaluer la fréquence d'une exposition ou d'une pathologie ou la distribution d'un paramètre de santé. Ces échantillons sont issus d'une population sans être sélectionnés sur l'exposition (cohorte) ni sur la maladie (cas-témoins). Par exemple, on peut s'intéresser à l'épidémiologie de la démence ou de la maladie de Parkinson chez les personnes de 65 ans entre 2010 et 2011. Ces études, bien que plus faciles à réaliser que les études longitudinales du fait de l'acquisition rapide de données sur une courte période, présentent néanmoins certains inconvénients et biais, notamment des biais de sélection et une confusion âge/cohorte (les générations se succédant, elles n'ont pas été soumises aux mêmes âges aux mêmes conditions de vie selon le lieu ou l'époque où elles vivent).

Les études longitudinales consistent à suivre une population ou un échantillon au cours du temps. Parmi ces études, les études cas-témoins consistent à sélectionner un groupe de sujets ayant été exposés à un facteur de risque et un groupe de témoins, puis à surveiller l'apparition de la maladie étudiée dans les deux groupes. Les études de cohortes, quant à elles, se font sur échantillons représentatifs pendant un temps donné. Elles permettent de mesurer la fréquence de l'exposition et

l'incidence des maladies, mais nécessitent un très grand nombre de sujets et un suivi prolongé. Peu nombreuses, ces études sont par contre très informatives.

En France, plusieurs études de cohortes ont été lancées depuis une vingtaine d'années. L'étude PAQUID, qui a débuté en 1988, a pour objectif général d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans, d'en distinguer les modalités normales et pathologiques. La cohorte de départ est constituée de 4134 personnes âgées de plus de 65 ans vivant en Dordogne et en Gironde. En 2003, les résultats montrent une forte corrélation entre démence et dépendance de la personne âgée (38).

Parmi les autres études de cohorte en France s'intéressant au vieillissement, à la personne âgée et/ou à la dépendance, on peut citer :

- EPIDOS : étude prospective et multicentrique des facteurs de risque de fracture du col du fémur chez les femmes âgées de plus de 75 ans ;
- Etude 3 cités (3C) : étude de la relation entre les facteurs de risques vasculaires et la démence dans une population de plus de 9000 personnes âgées de 65 ans et plus (39) ;
- AMI (Agrica, MSA, IFR99) : étude du vieillissement d'une cohorte de 1000 retraités habitant en milieu rural ;
- IPSIE et ESTEV : études sur la relation entre les conditions de travail et le vieillissement prématuré.

2.2.4 Parcours de soin du sujet âgé

2.2.4.1 *Maintien à domicile*

Comme nous l'avons vu auparavant, le vieillissement peut être accompagné de l'apparition de certains états pathologiques, mais également d'incapacités fonctionnelles. En France, ces incapacités justifient une prise en charge par la collectivité, et ce de diverses manières.

La volonté d'une personne âgée est – de manière générale – de rester à son domicile le plus longtemps possible, de préférence jusqu'à son décès. Les raisons paraissent évidentes : repères spatio-temporels de l'habitat, habitudes de vie venant rythmer le quotidien, présence du conjoint, des proches, etc. Cependant, l'habitat, s'il n'est pas adapté, peut se transformer en véritable « parcours du combattant » pour une personne âgée dont l'état de santé se dégrade et/ou dont le degré de dépendance augmente. Des investissements sont parfois nécessaires pour garantir la sécurité d'une personne âgée à son domicile.

Le maintien à domicile est possible pour une personne âgée dépendante grâce à plusieurs types d'aides et de prestations sociales (40) :

- Les aides humaines : famille, bénévoles, associations d'aides ménagères ou d'auxiliaires de vie, garde-malades ;
- Les aides médicales, avec le médecin traitant au centre de la coordination : possibilité de faire intervenir différents acteurs, aides soignantes pour les soins d'hygiène, ou infirmières pour les soins techniques (injection, prélèvement, distribution des médicaments, etc.), kinésithérapeutes. Ces interventions sont prescrites par le médecin traitant sous forme d'actes et remboursés par l'Assurance Maladie soit ponctuellement, soit sous forme de forfait annuel. Le médecin traitant peut également faire intervenir sur prescription médicale les Services de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD). Les SSIAD assurent les soins infirmiers et d'hygiène générale ainsi que les aides à l'accomplissement des actes essentiels de la vie (41).
- Les aides matérielles : portage des repas à domicile, service de garde à domicile, téléalarme sont des services payants pour accompagner le maintien à domicile de la personne âgée. Ces services peuvent toutefois être financés en partie par l'APA, par des caisses de retraite ou les conseils généraux. Il existe également des aides pour sécuriser l'habitat, *via* des réseaux associatifs comme le PACT (Protection, Amélioration, Conservation et Transformation de l'habitat) qui peuvent établir un devis pour faire des travaux. Le financement peut être réalisé par l'ANAH (Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat) si le demandeur est propriétaire de son logement. Ceci permet d'adapter et de sécuriser le logement, par exemple en y installant des barres d'appui, une douche à la place d'une baignoire, etc. Enfin, le médecin traitant peut prescrire, s'il le juge nécessaire, du matériel médical comme un lit médicalisé, un déambulateur ou un fauteuil roulant, mais également des compléments nutritionnels oraux. Ce matériel médical peut-être loué à des pharmacies d'officine *via* des prestataires et est remboursé par l'Assurance Maladie dès lors que le matériel en question est inscrit sur la Liste des Produits et Prestations.
- Les aides sociales : elles sont nombreuses, nous ne ferons que les survoler. Tout d'abord, il existe deux types d'aide au logement : l'Aide Personnalisée au Logement (APL) et l'Allocation de logement social. Ces aides sont gérées par la Caisse d'Allocation Familiale. Il existe également les services d'aide ménagère, l'aide au frais de repas, etc. Notons que toutes ces aides qui dépendent du revenu du demandeur sont prises en charge en partie soit au titre de l'aide sociale départementale (Centre Communal d'Action Sociale ou Mairie) ou bien par les caisses de retraite. Elles servent à alléger la charge financière liée au maintien à domicile, mais le reste à charge pour la personne âgée ou pour son entourage reste élevé.

Toutes ces aides, si elles sont bien coordonnées et mises en œuvre assez tôt, permettent de prévenir, différer ou retarder l'hospitalisation ou l'entrée en Hébergement.

2.2.4.2 *Prise en charge médicamenteuse*

Concernant la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé, certaines prestations en nature de l'Assurance Maladie permettent la prise en charge des médicaments et des prestations. De manière générale, l'Assurance Maladie laisse à la charge de l'assuré une somme à payer correspondant au ticket modérateur, ce dernier pouvant toutefois être pris en charge par les mutuelles complémentaires.

Dans certains cas, l'assuré peut bénéficier d'une exonération du ticket modérateur, lorsqu'il bénéficie d'une prise en charge pour Affection de Longue Durée (ALD). L'ALD est une affection dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse (42). Les affections dont la thérapeutique et les soins sont pris en charge à 100% sont référencées sur une liste (ALD 30) révisée régulièrement par la Haute Autorité de Santé. Par exemple, la maladie coronaire, le diabète de type II, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer font partie de cette liste. L'hypertension artérielle sévère ne fait plus partie de la liste depuis le 26 juin 2011 après un avis de la HAS qui avait été saisie de ce sujet par le Directeur de la Sécurité Sociale. Deux autres types d'ALD existent : l'ALD 31 pour les affections dites « hors liste » ces affections concernant les patients atteints d'une forme grave d'une maladie, ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave, ne figurant pas sur la liste des ALD 30 ; et l'ALD 32 concernant les polyopathologies entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois.

En 2010, le nombre total d'ALD est de 10 874 883 dont plus de 6 millions pour la tranche d'âge « 65 ans et plus » (43). Ce nombre est supérieur à celui des bénéficiaires car une même personne peut être atteinte de plusieurs ALD.

2.2.4.3 *Filières gérontologiques hospitalières*

Lorsque l'état de santé d'un sujet âgé nécessite une hospitalisation, celui-ci est en général pris en charge dans un service de gériatrie. Dans les hôpitaux de grande taille, il existe plusieurs types d'unités de gériatrie, en fonction de la durée prévisible du séjour (court séjour, soins de suite et de réadaptation, EHPAD hospitalières ou soins de longue durée) et de l'état du patient (décompensation aiguë ou pathologie(s) chronique(s)). La médecine gériatrique est orientée vers une prise en charge syndromique et globale du sujet âgé polyopathologique.

Lorsque l'état du patient permet une sortie du service de gériatrie, mais pas un retour à domicile, ce dernier peut être transféré dans un service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) dont l'objectif est le retour à domicile ou en hébergement et dont les missions sont d'assurer des soins médicaux comme l'adaptation d'un traitement, la rééducation ou bien l'éducation thérapeutique.

D'autres structures prennent en charge la personne âgée polypathologique et dépendante, notamment les Unités de Soins de Longue durée (USLD) qui permettent d'héberger des personnes âgées dont l'état nécessite des soins continus et une surveillance permanente. Les USLD fonctionnent comme des EHPAD (même tarification), mais font partie du secteur sanitaire. Enfin, d'autres alternatives à l'hospitalisation complète sont possibles, comme l'hôpital de jour, les consultations gériatriques, les équipes mobiles de gériatrie, et l'hospitalisation à domicile.

2.2.4.4 Hébergement

Lorsque le maintien à domicile devient impossible pour diverses raisons (volonté de la personne âgée, volonté des proches, dépendance ou pathologie ingérable à domicile, problèmes psycho-sociaux, etc.) le recours à l'hébergement doit être envisagé. Cet hébergement est à la charge de la personne âgée ou de ses descendants en ligne direct (une prise en charge partielle est possible par les aides sociales, les caisses de retraite, les assurances dépendances, etc.).

Il existe différents types de structures plus ou moins médicalisées, selon le niveau de dépendance et l'état de santé de la personne âgée. Pour les personnes âgées autonomes, valides ou semi-valides, on distingue les foyers logements, les résidences services et les maisons d'accueil rurales (MARPA). Ces types d'hébergements proposent de manière facultative des services collectifs (restauration, blanchisserie, surveillance, etc.). Les résidents peuvent être propriétaires de leur logement ou payent un loyer mensuel. Il y a également les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées (EHPA) qui accueillent des personnes âgées peu ou pas dépendantes. Dans ces structures un tarif à la journée est appliqué avec des services obligatoires.

Pour les personnes âgées dépendantes, nécessitant une surveillance ou des soins médicaux fréquents, il existe les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), les USLD et les unités de soins spécifiques Alzheimer (unités pour personnes âgées désorientées et unités d'hébergement renforcées).

2.2.4.5 Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)

Anciennement dénommés « maisons de retraite » ou « maisons d'accueil pour personnes âgées dépendantes », les EHPAD représentent désormais la forme d'institution accueillant les personnes âgées dépendantes la plus répandue en France. En 2007, il existait 6855 EHPAD pour environ 515 000 places (44), représentant environ 67% de l'offre d'hébergement pour personnes âgées. Les EHPAD

assurent un ensemble de prestations comprenant le logement, la restauration, l'entretien du linge, les activités d'animation, les soins d'hygiène ainsi qu'une prise en charge médicale.

Les EHPAD peuvent revêtir des statuts juridiques différents selon qu'ils soient publics ou privés :

- public rattaché à un centre hospitalier ;
- public autonome ;
- privé à but lucratif ;
- privé à but non lucratif de type associatif.

Les EHPAD à caractère privé appartiennent et sont gérés par des caisses de retraite, des mutuelles, des groupes hôteliers, des groupes privés spécialisés, des associations loi 1901 ou des fondations. Les EHPAD à caractère public appartiennent et sont gérés par des communes ou des départements. Les établissements publics représentent 51% des EHPAD et ont une capacité moyenne en lits plus élevée que les EHPAD à statut privé (44).

2.2.4.5.1 Fonctionnement et législation

Les établissements médicalisés autorisés à héberger des personnes âgées dépendantes, quel que soit leur statut juridique actuel ou leur appellation, doivent se conformer aux obligations réglementaires contenues dans la loi du 24 janvier 1997, complétée par les décrets d'avril 1999 et mai 2004 et modifiée par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2003. Les règles qui régissent le fonctionnement des EHPAD sont regroupées dans le Code de l'Action Sociale et des Familles. La loi du 24 janvier 1997 instaure les règles de création d'un EHPAD, création soumise à la signature d'une convention tripartite pluriannuelle entre l'établissement, le conseil général et l'autorité compétente pour l'assurance maladie représentée par le directeur général de l'ARS. Cette convention est spécifique à chaque région et vise à définir les axes stratégiques d'évolution de l'établissement et à mettre en œuvre les objectifs des schémas régionaux d'organisations médico-sociales des ARS, ainsi que ceux des schémas relatifs aux personnes âgées des conseils généraux. Elle est signée pour 5 ans et définit les conditions de fonctionnement de l'établissement sur le plan budgétaire et en matière de qualité de la prise en charge des personnes âgées (conditions de vie, accompagnement et soins, etc.).

2.2.4.5.2 Financement

Le financement des EHPAD dépend de 3 prestations bien distinctes, dont les modalités et la réglementation sont soumises au Code de l'Action Social et des Familles : le tarif «hébergement» qui

représente la location de la chambre, non liée à l'état de dépendance du résident (art. R.314-159 du CASF) ; le tarif «dépendance» qui recouvre le matériel, l'assistance et la surveillance nécessaires à l'accueil de la personne dans le cadre de sa perte d'autonomie (art. R.314-160 du CASF) qui peut pour partie être pris en charge par l'APA et enfin le tarif «soins» qui prend en compte les prestations médicales et paramédicales.

Le tarif afférent à l'hébergement recouvre l'ensemble des prestations d'administration générale, d'accueil hôtelier, de restauration, de blanchisserie et d'animation de la vie sociale qui ne sont pas liées à la dépendance du résident. En 2012, il s'élève en moyenne à 41,90 € par jour et par résident (45). Ce tarif peut être pris en charge partiellement ou en totalité par l'aide sociale au titre de l'allocation pour le logement (APL) si toutefois l'établissement est habilité à recevoir des bénéficiaires de l'aide sociale.

Le tarif «dépendance» intègre l'ensemble des prestations d'aide et de surveillance nécessaires à l'accomplissement des actes essentiels de la vie qui ne sont pas liées aux soins. Il s'agit des surcoûts hôteliers liés à l'état de dépendance (art. R.314-160 et R.314-162 du CASF) ; par exemple, l'aide à l'habillage, à la toilette ou aux repas, des produits pour l'incontinence, ainsi que des suppléments de blanchisserie. Ce tarif est financé en partie par le conseil général, sous la forme d'une dotation globale versée à l'établissement ou individuelle versée à la personne. Pour rappel, le degré de dépendance est évalué par un médecin à l'aide de la grille AGGIR. Reste à la charge du résident, quels que soient ses revenus, une part du tarif appelée «talon APA» ou modérateur. Celui-ci correspond au tarif «dépendance» des personnes les moins dépendantes (GIR 5 et 6) et s'élève à 5,06€ en moyenne en 2012 (45). A dépendance égale, le tarif rémunéré par l'APA est moindre en EHPAD qu'au domicile.

Les prestations médicales et paramédicales nécessaires à la prise en charge des affections somatiques et psychiques des résidents ainsi que les prestations paramédicales correspondant à leur dépendance sont couvertes par le tarif «soins». Lors de la signature de la convention tripartite, les EHPAD peuvent choisir un tarif «soins» partiel ou global. Le premier prend en charge le salaire du médecin coordonnateur, des infirmières, des ergothérapeutes ou kinésithérapeutes et les actes des infirmiers libéraux. Le second intègre, en plus, la rémunération des médecins généralistes libéraux ou des auxiliaires médicaux libéraux, certains examens de biologie et de radiologie et certains médicaments. Ce choix de tarif est important car il conditionne la qualité de la prise en charge du résident. En effet, un tarif global permet au directeur d'établissement de recruter un ou des médecin(s) salarié(s) de l'EHPAD qui assurent une présence médicale sur place et un suivi régulier des résidents. D'autre part, le tarif global permet également de rémunérer un pharmacien si l'EHPAD est doté d'une pharmacie à usage intérieur (PUI). La présence d'un pharmacien au sein de l'EHPAD permet de suivre de manière journalière les traitements des résidents et de réaliser une analyse pharmaceutique complète en disposant du dossier de soins et des résultats d'analyses biologiques. En 2012, le tarif «soins» s'élève à 24,20€ par jour et par résident en moyenne (45). Le coût global théorique du tarif

« soins » versé à l'établissement chaque année est calculé en fonction des niveaux de soins de base, médicaux, paramédicaux et techniques nécessaires à chaque résident. Ces niveaux sont définis à l'aide de deux outils : le GIR Moyen Pondéré (GMP) et le Pathos Moyen Pondéré (PMP). Le GMP, reflet du niveau de dépendance de l'ensemble des résidents dans l'établissement, est un score correspondant à la somme des GIR de chaque résident (chaque GIR étant pondéré par un coefficient multiplicateur) divisé par le nombre total de résident. Le Pathos, évalue quant à lui les soins nécessaires pour tous les « états pathologiques » présentés par un résident un jour donné. L'état pathologique ne suffisant pas seul pour indiquer les moyens nécessaires à la prise en charge médicale du résident, un profil de soin y est associé (il existe 12 profils de soins, allant par exemple des soins de plaie au pronostic vital engagé). Tout comme le GIR, le Pathos est déterminé à partir d'une grille de recueil. Le PMP d'un établissement est donc calculé à l'aide d'une coupe « pathos » réalisée une à deux fois par an par une équipe pluridisciplinaire (médecins, équipe de soin, directeur, etc.). Les points obtenus en additionnant le GMP et le PMP permettent de calculer le GIR Moyen Pondéré Soins (GMPS) : multipliés par une valeur en euros et par le nombre de lits exploités, ils définissent la dotation théorique pour chaque établissement ($GMPS = GMP + (PMP \times 2,59)$) (46).

Les propositions budgétaires d'un EHPAD sont transmises par le gestionnaire au directeur général de l'ARS et au président du conseil général. Au terme d'une procédure contradictoire, le montant global des dépenses autorisées est validé et applicable pour l'année à venir.

2.2.4.5.3 Prise en charge du résident en EHPAD

De nombreux corps de métiers gravitent autour du résident de manière à assurer une prise en charge optimale et adaptée. Il s'agit de personnels médicaux, soignants, administratifs, du secteur social, ainsi que des métiers techniques et logistiques. Ainsi, un EHPAD comporte notamment :

- un directeur qui est responsable de l'ensemble du personnel et du fonctionnement de l'établissement : budget, financement, ressources humaines, relation avec les tutelles, etc. ;
- une équipe soignante : infirmières, aides-soignantes, aides médico-psychologiques et un médecin salarié ou praticien hospitalier dans certaines situations ;
- un médecin coordonnateur (dont les missions seront définies ultérieurement) ;
- un pharmacien si l'établissement est doté d'une PUI ;
- une équipe d'accueil ou d'hébergement : responsable de l'hébergement, responsable technique, cuisinier, agent de service hospitalier, animateur(trice), etc. ;
- des intervenants extérieurs : kinésithérapeutes, psychologues, médecins généralistes et spécialistes, prestataires de service, etc.

La prise en charge d'une personne âgée en EHPAD est donc multidisciplinaire et se construit autour d'un projet de vie individualisé. Ce projet a été instauré par la loi du 2 janvier 2002, loi rénovant et définissant l'action sociale et médico-sociale d'un point de vue réglementaire. Le projet de vie individualisé a pour objectif d'assurer une continuité de vie et de bien-être au résident malgré un cadre de vie différent. Le résident est donc au cœur de ce projet qui doit prendre en compte ses besoins, ses habitudes et préférences quotidiennes, en lui proposant les différents dispositifs mis en place par l'établissement (salle de kiné, animation...). *In fine*, le projet de vie individualisé s'inscrit dans la démarche qualité de l'ensemble du personnel de l'EHPAD. Le support technique du projet de vie individualisé est généralement composé de plusieurs dossiers : un dossier médical, un dossier de soin journalier et un classeur de suivi (47).

Des recommandations de prise en charge et de qualité de vie en EHPAD ont été élaborées par l'Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et Services sociaux et Médico-sociaux (ANESM) en 2011. L'ANESM a été créée par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007, dans le but d'accompagner les établissements et services sociaux et médico-sociaux dans la mise en œuvre de l'évaluation interne et externe, instituée par la loi du 2 janvier 2002.

2.2.4.5.4 Le médecin coordonnateur

L'arrêté du 26 avril 1999 a instauré le principe de la présence d'un médecin coordonnateur au sein des EHPAD. Le rôle et les missions du médecin coordonnateur ont été définis dans cet arrêté et ont été précisés par la suite grâce à la parution de décrets (n°2005-560 du 27 mai 2005, n°2007-547 du 11 avril 2007 et n°2011-1047 du 2 septembre 2011).

Le médecin coordonnateur :

- élabore, avec le concours de l'équipe soignante, le projet général de soins, s'intégrant dans le projet d'établissement, et coordonne et évalue sa mise en œuvre ;
- donne un avis sur les admissions des personnes à accueillir en veillant notamment à la compatibilité de leur état de santé avec les capacités de soins de l'institution ;
- préside la commission de coordination gériatrique chargée d'organiser l'intervention de l'ensemble des professionnels salariés et libéraux au sein de l'établissement. Cette commission, dont les missions et la composition sont fixées par arrêté du ministre chargé des personnes âgées, se réunit au minimum deux fois par an ;
- évalue et valide l'état de dépendance des résidents et leurs besoins en soins ;
- veille à l'application des bonnes pratiques gériatriques, y compris en cas de risques sanitaires exceptionnels, formule toute recommandation utile dans ce domaine et contribue à l'évaluation de la qualité des soins ;

- contribue auprès des professionnels de santé exerçant dans l'établissement à la bonne adaptation aux impératifs gériatriques des prescriptions de médicaments et des produits et prestations inscrits sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. A cette fin, il élabore une liste, par classes, des médicaments à utiliser préférentiellement, en collaboration avec les médecins traitants des résidents, et, le cas échéant, avec le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur ou le pharmacien mentionné à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique ;
- contribue à la mise en œuvre d'une politique de formation et participe aux actions d'information des professionnels de santé exerçant dans l'établissement ;
- élabore un dossier type de soins ;
- établit, avec le concours de l'équipe soignante, un rapport annuel d'activité médicale qu'il signe conjointement avec le directeur de l'établissement ;
- donne un avis sur le contenu et participe à la mise en œuvre de la ou des conventions conclues entre l'établissement et les établissements de santé au titre de la continuité des soins ;
- collabore à la mise en œuvre de réseaux gérontologiques coordonnés ;
- identifie les risques éventuels pour la santé publique dans les établissements et veille à la mise en œuvre de toutes mesures utiles à la prévention, la surveillance et la prise en charge de ces risques ;
- réalise des prescriptions médicales pour les résidents de l'établissement au sein duquel il exerce ses fonctions de coordonnateur en cas de situation d'urgence ou de risques vitaux ainsi que lors de la survenue de risques exceptionnels ou collectifs nécessitant une organisation adaptée des soins. Les médecins traitants des résidents concernés sont dans tous les cas informés des prescriptions réalisées.

En 2010, un décret complémentaire (n°2010-1731 du 30 décembre 2010) a renforcé et facilité l'intervention du médecin coordonnateur en instaurant un contrat-type entre les professionnels exerçant à titre libéral dans les EHPAD (médecins libéraux et masseurs-kinésithérapeutes) et le directeur d'établissement, décret visant à faciliter la coordination et la sécurisation des soins en encourageant les professionnels à mettre en œuvre les bonnes pratiques gériatriques (dont l'adaptation des prescriptions aux impératifs gériatriques et la prescription à partir de la liste préférentielle de médicaments définie préalablement).

Enfin, le décret du 2 septembre 2011 a précisé le rôle du médecin coordonnateur dans la mise en place d'une commission de coordination gériatrique dans chaque EHPAD. Cette commission est composée du directeur d'établissement, des professionnels de santé libéraux intervenant dans l'EHPAD (médecins, pharmacien référent, kinésithérapeute, ergothérapeute, etc.) et des professionnels salariés de l'EHPAD (cadres, infirmier(es)), mais également d'autres acteurs. Elle est chargée d'organiser l'intervention de l'ensemble des professionnels salariés et libéraux au sein de l'EHPAD et est consultée notamment pour le projet de soins de l'établissement et pour la politique du médicament.

2.2.4.5.5 L'infirmier(e) coordonateur(trice) ou référent(e)

L'infirmier(e) coordonateur(trice) ou référent(e) EHPAD possède une connaissance et une formation pour mener à bien, en concertation avec le médecin coordonateur, le projet de soins et de vie de chaque résident. Il ou elle maintient un lien étroit avec l'entourage immédiat des résidents en étant à l'écoute face aux multiples problèmes liés à la dépendance physique et psychique du résident ainsi qu'aux changements créés par la vie en institution. Il ou elle est capable de gérer leur prise en charge globale, d'apprécier l'évolution de leur pathologie et la surveillance de leur état de santé en lien avec les médecins traitants et l'équipe soignante (48).

2.2.4.5.6 Le pharmacien

En France, environ un quart des EHPAD est doté d'une pharmacie à usage intérieure (PUI) ou participe à un Groupement de Coopération Sanitaire avec une structure d'hospitalisation voisine (44). Lorsqu'un EHPAD possède une PUI, un pharmacien responsable et salarié de l'établissement s'occupe de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments aux résidents. Dans le cas contraire, les médicaments sont fournis par une ou plusieurs pharmacies d'officine, sous la responsabilité du pharmacien titulaire, tout en sachant que « les personnes hébergées ou leurs représentants légaux conservent la faculté de demander que leur approvisionnement [en médicaments] soit assuré par le pharmacien de leur choix » (article L.5126-6-1 du CSP). Les pharmaciens d'officines délivrant des médicaments pour un résident d'EHPAD sont rémunérés « à la boîte » et l'assurance maladie prend en charge ces médicaments prescrits exactement comme si la personne était à son domicile.

Les pharmaciens délivrant des médicaments pour les résidents d'EHPAD sont responsables de la dispensation, acte comprenant l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament. Concernant la notion de « Préparation éventuelle des Doses à Administrer » (ou PDA), les modalités pratiques de réalisation de cette dernière devraient être définies par décret et arrêté ministériels en préparation.

Dans cette éventualité, la préparation des doses à administrer (49) :

- s'effectuerait sur prescription médicale uniquement et dans le respect de l'autonomie des personnes ;
- consisterait à modifier le conditionnement de spécialités pharmaceutiques (déconditionnement, reconditionnement, surconditionnement) en vue de leur répartition pour une aide à la prise des médicaments ;
- pourrait être manuelle ou automatisée ;
- pourrait être réalisée :

- à l'officine par le pharmacien titulaire ou adjoint ou le préparateur en pharmacie sous le contrôle effectif du pharmacien
- dans l'EHPAD par le pharmacien titulaire ou adjoint d'officine ; ou par le préparateur en pharmacie sous le contrôle effectif du pharmacien d'officine.

Afin de ne pas faire de confusion, il convient de bien distinguer la préparation des doses à administrer réalisée par un pharmacien (ou un préparateur) de la préparation des traitements par une IDE au sein de l'EHPAD, acte relevant exclusivement de l'IDE.

Les EHPAD sans PUI peuvent conclure avec un ou plusieurs pharmaciens titulaires d'officine une ou des conventions relatives à la fourniture en médicaments des personnes hébergées en leur sein (49). Ces conventions, dont le principe a été introduit par l'article 88 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2007, précisent les conditions destinées à garantir la qualité et la sécurité de la dispensation pharmaceutique ainsi que le bon usage des médicaments en lien avec le médecin coordonnateur. Un arrêté ministériel, en préparation, doit définir un modèle type de convention (art. L. 5126-6-1 du CSP). Toutefois, il existe déjà des modèles de convention élaborés par des prestataires privés (50).

Depuis 2009, une expérimentation relative à la réintégration des médicaments dans le forfait soin des EHPAD a lieu dans 279 EHPAD en France (51). Une des innovations de cette expérimentation réside dans la création du « pharmacien référent » dont l'article 64 de la LFSS 2009 définit de façon très large les missions, précisées par des circulaires (6 août et 10 novembre 2009):

- la mise en œuvre, avec le médecin coordonnateur, de la liste des médicaments à utiliser de façon préférentielle ;
- la participation aux réunions de coordination « soins » menées par le médecin coordonnateur ;
- la transmission des prescriptions des patients vers l'officine ;
- la vérification de la bonne prescription, notamment au regard de la liste des médicaments à utiliser préférentiellement (posologie, contre-indication, interactions, ...) ;
- la formation et l'information des professionnels de santé intervenant dans l'EHPAD sur les nouveaux traitements ;
- la gestion des médicaments non utilisés et la vérification des lots périmés.

La circulaire du 10 novembre 2009 ajoutait également que « *ces missions ne sont pas exhaustives, il appartient donc aux expérimentateurs d'innover pour améliorer la qualité des relations entre professionnels de santé et d'indiquer si des solutions ont été trouvées lors de l'expérimentation pour améliorer la qualité du service rendu à l'utilisateur. Ainsi, l'implication du pharmacien référent dans l'EHPAD doit correspondre à un nouveau service de santé rendu à l'établissement et aux résidents permettant de diminuer les problèmes d'iatrogénie du sujet âgé. En lien avec le directeur et le médecin coordonnateur, le pharmacien référent définira avec précision son implication dans l'établissement et ses missions.* »

Dans un premier rapport d'évaluation sur cette expérimentation (51), les auteurs ayant rencontré les pharmaciens titulaires d'officine, les médecins coordonnateurs et les directions d'EHPAD des établissements participants ont noté que le renforcement du dialogue entre ces acteurs facilite l'intervention coordonnée visant à lutter contre la iatrogénie induite par la pluralité des médecins prescripteurs et la consommation élevée de certains médicaments. De plus, le pharmacien référent est l'interlocuteur de prédilection pour l'IDE qui se pose des questions sur la possibilité d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule pour un résident ayant des troubles de la déglutition.

2.2.4.5.7 Le médecin traitant

Chaque résident d'EHPAD a le libre choix de désigner son médecin traitant (art. L. 1110-8 du CSP). Le médecin traitant assure le suivi médical régulier du résident et réalise les prescriptions médicales en dehors des situations d'urgence, où c'est le médecin coordonnateur qui assure cet acte. En général, le médecin traitant se déplace dans l'EHPAD où se trouve le résident pour y réaliser sa consultation. Selon la taille et la situation géographique de l'EHPAD, il peut y avoir un grand nombre de médecins intervenants, nécessitant coordination et communication avec le médecin coordonnateur et l'équipe soignante de l'établissement. Le rôle du médecin traitant au sein d'un EHPAD a été encadré réglementairement par l'arrêté du 30 décembre 2010 et le décret n° 2010-1731. Ces textes fixent d'une part les modalités d'intervention des médecins traitant au sein des EHPAD, et établissent d'autre part un modèle de contrat-type visant à :

- assurer une prise en charge [du résident] et des soins de qualité à travers, notamment, une bonne coopération entre le médecin traitant, l'EHPAD et le médecin coordonnateur de l'établissement ;
- décrire les conditions particulières d'intervention des médecins exerçant à titre libéral au sein de l'EHPAD afin d'assurer notamment la transmission d'informations, la coordination, la formation en vue d'une qualité des soins, qui pourra être renforcée dans le cadre du développement professionnel continu des professionnels de santé.

2.2.4.5.8 L'expérimentation sur la réintégration des médicaments dans le forfait soin des EHPAD

Comme dit précédemment, l'article 64 de la LFSS 2009 prévoyait une expérimentation relative aux dépenses de médicaments et à leur prise en charge financière sur le budget des EHPAD ne disposant pas d'une PUI. Le but de cette expérimentation était d'une part de lutter contre la iatrogénie en coordonnant l'action des professionnels de santé autour du résident en EHPAD, et d'autre part

d'inciter à réguler et à optimiser la consommation pharmaceutique (44). L'intégration des dépenses de médicaments dans la dotation soin des EHPAD possède déjà un long passé, puisqu'une première tentative a été effectuée en 1999, se soldant par un échec et un retour en 2002 au remboursement « à l'euro » par l'enveloppe des soins de ville. L'expérimentation a donc débuté fin 2009 avec 276 EHPAD volontaires. Un rapport d'évaluation sur cette expérimentation a été réalisé par l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS) en septembre 2010 (51). Ce rapport souligne tout d'abord des avancées sur des questions de santé publique et de maîtrise des dépenses, notamment :

- « *La mobilisation et la structuration, autour d'équipes médico-pharmaceutiques dont la place dans les EHPAD doit être réglementairement précisée, de démarches visant l'amélioration du bon usage des médicaments pour les personnes âgées en EHPAD* » ;
- « *La place du pharmacien référent dont l'expérimentation a montré l'utilité et l'adéquation aux besoins. La mission recommande ainsi l'inscription de sa place et de sa rémunération dans un texte réglementaire* » ;
- « *L'implication nouvelle de la direction de l'EHPAD sur un sujet qui jusqu'alors pouvait ne pas le mobiliser, car géré « hors les murs »* » ;
- « *L'importance d'une liste préférentielle de médicaments, véritable « guide » pour l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans l'EHPAD pour une meilleure maîtrise du bon usage des médicaments, incitant notamment à utiliser des génériques* » ;
- « *La finalisation, à la lumière de l'expérimentation, des textes en cours relatifs aux médecins coordonnateurs, aux conventions EHPAD-Officines et à la préparation des doses à administrer* » ;

Le rapport souligne ensuite les nombreuses difficultés et incertitudes rencontrées après 8 mois d'expérimentation, notamment sur des questions de sous-dimensionnement du complément de dotation alloué à chaque EHPAD avec des modalités de calcul inefficaces ou inadaptées, mais également sur des questions relatives à la prise en charge financière des traitements particulièrement coûteux. En effet certains EHPAD prennent en charge des patients ayant de lourdes co-morbidités nécessitant la prise de médicaments coûteux comme les érythropoïétines par exemple. A ce titre, l'expérimentation prévoyait l'élaboration d'une « liste en sus » de médicaments qui continueraient d'être remboursés « à l'euro » par l'assurance maladie dans le but d'éviter les refus d'admission en EHPAD et les inégalités d'accès aux soins. Selon les auteurs du rapport, « *la définition de cette liste puis son actualisation vont susciter des contestations, sans permettre de répondre aux situations de résidents dont les médicaments ne sont pas individuellement très onéreux, mais leur addition rend leurs traitements coûteux* ». Cette problématique de prise en charge financière des médicaments coûteux générerait des refus d'admission - comme c'est déjà le cas dans les EHPAD dotés de PUI - ainsi que des hospitalisations injustifiées dès lors que le traitement deviendrait trop coûteux. De plus, La réintégration, en favorisant la création de PUI ou de Groupement de Coopération Sanitaire-Médico-Sociale (GCS-MS) gérant des PUI aurait également pour effet de menacer la viabilité de certaines

pharmacies d'officines rurales dont les revenus reposent en grande partie sur la fourniture de médicaments aux résidents d'EHPAD. Les auteurs du rapport concluent qu'il faut envisager une proposition alternative à la généralisation.

Suite à ce rapport, l'expérimentation a connu une seconde phase avec la constitution d'un échantillon miroir d'EHPAD de même taille que le groupe des expérimentateurs afin de comparer les volumes et les coûts des consommations de médicaments. Malheureusement, cette comparaison comportait de nombreux biais méthodologiques, ne permettant pas d'obtenir de résultats probants. Dans un rapport datant de janvier 2013, l'IGAS recommande l'arrêt de l'expérimentation et juge une généralisation comme « *inappropriée, dans un champ d'établissements hétérogène et souvent mal armés pour gérer certains aléas thérapeutiques pouvant facilement déséquilibrer le budget médicament des petites structures* ».

2.3 Physiologie et sujet âgé

2.3.1 Physiologie du vieillissement

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Dans les années 80, le concept de vieillissement a été décliné en trois axes (52) :

- le vieillissement « pathologique » avec morbidité : dépression, démence, troubles de la locomotion, troubles sensoriels, affection cardiovasculaire, dénutrition, etc.
- le vieillissement usuel ou habituel avec des atteintes physiologiques liées à l'âge définissant le syndrome de « fragilité » (décrit plus tard dans ce chapitre)
- le vieillissement réussi : maintien des capacités fonctionnelles et absence de pathologie(s).

Ce concept de vieillissement peut être abordé dans une multitude de dimensions : médicale, fonctionnelle, biologique, sociale, psychologique, sociologique et philosophique, etc. Dans ce chapitre ne seront abordées que les dimensions médicales, fonctionnelles et biologiques.

2.3.1.1 Pourquoi vieillit-on ?

La vie se déroule en trois phases distinctes : le développement, la reproduction et la sénescence, période physiologique aboutissant à la mort.

D'une façon générale, le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Ainsi, l'organisme a de plus en plus de mal à s'adapter aux situations « d'agression » (stress, efforts physiques, maladies aiguës) en vieillissant. Cette capacité d'adaptation est sujette à une grande variabilité interindividuelle, les conséquences du vieillissement pouvant être très importantes chez certains sujets âgés, ou au contraire minimales chez d'autres individus à âge égal.

Biologiquement, l'accumulation progressive d'effets délétères va provoquer une usure des processus cellulaires conduisant inéluctablement à la mort de l'individu (53). Plusieurs mécanismes assez complexes ont d'ores et déjà été identifiés, notamment grâce à des procédés faisant appel à la génétique moléculaire. La fréquence des altérations de l'ADN (délétions, mutations) et des anomalies de sa répartition augmentent avec l'âge. Cette altération est susceptible d'entraîner une modification de l'expression de certains gènes et donc de la synthèse des protéines qu'ils codent, ou de perturber le cycle cellulaire (54). Ainsi, les gènes responsables de la maintenance tissulaire et de la réparation de l'ADN peuvent être altérés ou inactivés, ayant pour conséquence la production de cellules anormales ou non fonctionnelles. L'activation de certains gènes codant pour des protéines impliquées dans la signalisation cellulaire comme l'*Insulin Growth Factor 1* provoquerait une diminution de la durée de

vie. Outre les facteurs génétiques impliqués dans les processus cellulaires du vieillissement, il existe des mécanismes mettant en jeu des réactions avec l'oxygène. En effet, l'oxygène est utilisé comme substrat dans de nombreuses réactions chimiques au niveau cellulaire, notamment dans la mitochondrie, organe indispensable à la production d'énergie (ATP) dans l'organisme. Au cours de ces réactions, des radicaux libres sont produits et provoquent un stress oxydatif capable d'altérer l'ADN et les acides gras de la membrane cellulaire (55). Heureusement, l'organisme possède ses propres moyens de défense face au stress oxydatif (enzymes et vitamines). Toutefois, lorsque l'organisme vieillit, la production de radicaux libres augmente et les systèmes de défense deviennent moins efficaces. Enfin, de nombreuses études mettent en évidence des relations entre le vieillissement et le raccourcissement des télomères (extrémités des chromosomes). En effet, lors de chaque division cellulaire, il y a une perte de matériel génétique au niveau des télomères chromosomiques, télomères qui seraient impliqués notamment dans le maintien de la stabilité de l'ADN et qui auraient un rôle dans l'intégrité de l'horloge biologique.

Il existe bien d'autres mécanismes moléculaires et cellulaires expliquant le vieillissement que nous n'aborderons pas ici : relation entre le vieillissement et activité autophagique des lysosomes (53), entre vieillissement et glycation non enzymatiques des protéines, etc.

Malgré de nombreuses avancées scientifiques, les relations entre les maladies associées à la vieillesse (cancers, démences, maladies cardiovasculaires, etc.) et les processus moléculaires et cellulaires du vieillissement n'ont pas encore été entièrement élucidées. Toutefois, de nombreux marqueurs biologiques varient avec l'âge et permettent d'apprécier l'activité fonctionnelle de la plupart des organes (ex : la clairance à la créatinine pour le rein), ainsi que certains risques de survenue de maladies ou complications.

2.3.1.2 Vieillesse des organes

2.3.1.2.1 Vieillesse cardiovasculaire

Le cœur, en vieillissant, subit quelques modifications anatomiques, notamment un épaississement de la paroi du ventricule gauche et une augmentation globale de la masse cardiaque. Ceci a pour conséquence un moins bon remplissage ventriculaire, le ventricule ayant plus de mal à se relaxer. Toutefois, les conséquences sur la fréquence cardiaque restent modérées car des mécanismes compensatoires au niveau des oreillettes permettent de préserver la fonction systolique ventriculaire (54). En aval du muscle cardiaque, le vieillissement des artères associé à la formation d'athérome entraîne rigidité et hypertension artérielle (53).

Globalement, le vieillissement cardiovasculaire conduit à l'hypertension artérielle, ainsi qu'à des maladies coronariennes et ischémiques responsables de morbidité et de mortalité importantes chez le sujet âgé (accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde) (56).

2.3.1.2.2 Vieillesse du système ostéo-articulaire

Le vieillissement du cartilage articulaire conduit à une pathologie concernant 25% de la population mondiale de plus de 60 ans (56) : l'arthrose. Cette pathologie est caractérisée par un déséquilibre entre les fonctions anaboliques et cataboliques du cartilage articulaire (biosynthèse et dégradation de la matrice extracellulaire).

Une autre pathologie du système ostéo-articulaire concerne 30% des femmes ménopausées en Europe et aux Etats-Unis : l'ostéoporose. Cette pathologie est caractérisée par une fragilité excessive du squelette (diminution de la masse osseuse et altération de la microarchitecture osseuse) due à un déséquilibre entre la construction et la résorption osseuse, assurées respectivement par les ostéoblastes et les ostéoclastes. Ces processus sont influencés par les facteurs génétiques, nutritionnels et hormonaux. L'ostéoporose est un facteur de risque important de fractures osseuses (56).

2.3.1.2.3 Vieillesse cérébrale et nerveux

Le vieillissement du cerveau se caractérise par l'apparition de différents types de lésions tissulaires et vasculaires (53) :

- appariement anormal de microtubules neuronaux provoquant une dégénérescence des neurofibrilles et donc des neurones ;
- agrégation extracellulaire sous forme de plaques séniles ou amyloïdes ;
- pertes neuronales et synaptiques dans certaines régions cérébrales et diminution de la concentration de certains neurotransmetteurs intracérébraux (acétylcholine);
- microlésions et anomalies vasculaires.

Ces lésions se traduisent par des manifestations plus ou moins visibles et expliquent en partie la survenue des troubles cognitifs et mnésiques chez certains sujets âgés, lorsque les mécanismes compensatoires (plasticité cérébrale) sont dépassés.

Citons également deux autres conséquences du vieillissement du système nerveux central : la désorganisation des rythmes circadiens liés en partie à une diminution de sécrétion de la mélatonine par l'épiphyse, et la diminution de la sensation de soif due notamment à la réduction des récepteurs de la soif et à une modification du métabolisme de l'arginine vasopressine (AVP) (54).

2.3.1.2.4 Vieillessement oculaire

Le vieillissement des yeux se caractérise essentiellement par une opacification du cristallin (cataracte) et par une altération dégénérative la rétine (dégénérescence maculaire liée à l'âge). La prévalence de cette dernière est faible avant l'âge de 50 ans, augmente progressivement entre 50 et 80 ans, jusqu'à dépasser 50% à partir de l'âge de 80 ans (57).

2.3.1.2.5 Vieillessement rénal

Le vieillissement rénal s'accompagne d'une atrophie rénale progressive et d'une perte du nombre de néphrons fonctionnels. Le « capital néphron » (nombre de néphrons dont dispose un individu à sa naissance) est variable d'un individu à l'autre. La diminution du nombre de néphrons induit une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance à la créatinine – paramètre biologique permettant d'estimer la filtration glomérulaire – diminue d'environ 10 ml/min par décennie à partir de 40 ans. Cependant, le déclin de la clairance à la créatinine par rapport au temps est hétérogène : les sujets âgés sont inégaux face à l'insuffisance rénale chronique, une part n'en souffrira sans doute peu ou pas et une autre part verra sa fonction rénale décliner rapidement au cours du temps. Cette hétérogénéité s'explique car de nombreux facteurs interviennent et accélèrent la dégradation de la fonction rénale au cours du temps : des facteurs « non modifiables » comme des facteurs génétiques ou le sexe, mais également des facteurs « de risque » comme l'hypertension, le diabète, le tabac, l'obésité, etc. Par ailleurs, le vieillissement rénal provoque une altération de la fonction tubulaire avec une diminution des capacités de concentration et de dilution de l'urine (risque accru de déshydratation ou d'hyperhydratation) (54) (53).

2.3.1.2.6 Vieillessement du système immunitaire

L'organisme humain vieillissant est plus sensible aux infections et aux maladies auto-immunes, il répond également moins bien à la vaccination. C'est l'immunité cellulaire, notamment la production de lymphocytes T matures, qui est altérée. Le thymus et la moelle osseuse remplissent moins bien leur fonction : la lymphopoïèse diminue avec l'âge, le thymus s'atrophie (involution thymique) et accomplit moins bien son rôle de différenciation lymphocytaire. L'étendue du répertoire des cellules T, c'est-à-dire la probabilité qu'un antigène soit identifié par le système immunitaire, diminue avec le temps. La lymphopoïèse B et la production d'immunoglobulines subissent également des modifications avec le vieillissement, mais la réponse immunitaire humorale est globalement préservée. En outre les interleukines, cytokines sécrétées par certaines cellules immunitaires et

impliquées dans des processus de médiation et de signalisation cellulaires, voient leur production varier, avec des conséquences sur la réponse immunitaire (inflammation, maladies auto-immunes).

2.3.1.2.7 Vieillessement de la reproduction

Chez la femme, la baisse de la fertilité est due à la diminution quasi-continue du capital ovocytaire ovarien. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans, cette dernière se caractérisant par un arrêt de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de la disparition des cycles menstruels. Ce changement hormonal n'est pas sans conséquence, puisqu'on observe après la ménopause une réduction de la densité minérale osseuse (ostéoporose) avec un risque accru de fracture osseuse.

Chez l'homme, on observe également une diminution de la fertilité. Au niveau hormonal, la production de testostérone diminue avec toutefois une grande variabilité interindividuelle. On note également une augmentation du volume de la prostate.

2.3.2 Modifications pharmacologiques liées au vieillissement

Le vieillissement s'accompagne de changements physiologiques qui vont modifier le devenir du médicament dans l'organisme. La pharmacologie clinique sera abordée de manière approfondie dans le chapitre 2.4, chapitre dédié à la thématique « médicaments et sujet âgé ».

2.3.2.1 *Modification des paramètres pharmacocinétiques*

Les paramètres pharmacocinétiques, c'est-à-dire les conséquences de l'action de l'organisme sur le devenir d'un médicament, sont modifiés avec le vieillissement sous l'effet de l'altération de certains paramètres physiologiques. A dose égale, les effets pharmacologiques d'un médicament observés chez le sujet âgé peuvent être différents de ceux observés chez le sujet jeune.

On observe les modifications physiologiques suivantes lors de la résorption digestive des médicaments (53) (58):

- réduction de la sécrétion acide gastrique et modification de l'ionisation des médicaments ionisables, de la dissolution de la forme galénique et de la solubilité des molécules dont le pH est basique ;
- diminution de la vidange gastrique et de la surface d'absorption ;
- ralentissement du transit et augmentation du temps de contact ;

- diminution du débit sanguin et de la perfusion veineuse.

Globalement, malgré toutes ces modifications physiologiques au niveau de l'appareil digestif, l'absorption des médicaments est peu modifiée si tant est que l'intégrité de la muqueuse gastrique soit préservée. Il subsiste des exceptions pour certains médicaments dont la biodisponibilité est influencée par ces changements physiologiques. C'est le cas par exemple de la lévodopa : elle est absorbée exclusivement au niveau du jéjunum et non au niveau de l'estomac. Ce dernier joue donc le rôle d'une valve régulatrice délivrant plus ou moins vite la lévodopa dans le jéjunum. La biodisponibilité de la lévodopa est donc influencée par la vidange gastrique : celle-ci diminuant avec l'âge, la biodisponibilité de la lévodopa a tendance à augmenter chez le sujet âgé (59). Enfin, les formes solides se délitent moins bien et plus lentement dans le tractus digestif vieillissant. Les formes liquides sont donc à privilégier chez le sujet âgé (58).

La distribution d'un médicament jusqu'à son site d'action est modifiée chez le sujet âgé, principalement car le volume total dans lequel va se répartir ce médicament est différent de celui observé chez le sujet jeune (58). La répartition entre la masse grasseuse et l'eau corporelle totale va varier avec l'âge, la première augmentant au détriment de la masse musculaire et la seconde diminuant dans tous les compartiments physiologiques. Ainsi, les molécules ayant plus d'affinité pour les graisses (molécules lipophiles, ex : antidépresseurs tricycliques) vont se répartir dans un plus grand volume et se libérer du tissu adipeux de façon lente et retardée. Les molécules ayant une forte affinité pour l'eau (molécules hydrophiles, ex : paracétamol) verront leur volume de distribution plus restreint et leur concentration tissulaire augmenter (58) (53). Le vieillissement va également influencer sur la fixation du médicament aux protéines plasmatiques. En effet, un médicament a plus ou moins d'affinité pour les protéines plasmatiques, la part de médicament fixé sur ces protéines n'ayant aucune action pharmacologique. Le taux de fixation dépend du médicament lui-même (pH et charge ionique notamment) et de la quantité de protéines plasmatiques circulante. Ces protéines sont principalement l'albumine (affinité pour les médicaments « acides », l' α 1-glycoprotéine acide (affinité pour les médicaments « basiques »), les α , β et γ globulines et les lipoprotéines (affinité pour les médicaments neutres ou basiques). Chez le sujet âgé, en dehors de pathologies rénales ou hépatiques, la concentration en protéines totale varie peu, c'est la répartition qui est différente (Tableau 5).

Protéine	Variation chez le sujet âgé	Impact
Albumine	Diminution par dénutrition, défaut de synthèse hépatique ou insuffisance rénale	Médicaments « acides » moins fixés → augmentation de la part non fixée. Impact important
α 1-glycoprotéine	Augmentation en cas d'infection, de traumatisme ou de cancer	Médicaments « basiques » plus fixés → diminution de la part non fixée. Répercussion moindre que l'albumine
Lipoprotéine	Augmentation du LDL, HDL et VLDL avec l'âge	Impact quasi-nul

Tableau 5: variation de la liaison protéique plasmatique avec l'âge

L'impact clinique de la modification de la liaison aux protéines plasmatiques avec l'âge avancé est plus faible que celui relatif à la répartition de la masse grasse et de l'eau. Cet impact est cependant cliniquement déterminant pour les médicaments très liés aux protéines plasmatiques et ayant un index thérapeutique étroit (58), comme les antivitamines K (liés à 97% aux protéines plasmatiques).

La grande majorité des médicaments est métabolisée par le foie et subit des modifications chimiques en vue de leur élimination. Dès lors, toute modification de la fonction hépatique aura un impact sur la métabolisation de ces médicaments. Chez le sujet âgé de 80 ans, on observe une diminution de la masse hépatique d'environ 20% et du débit sanguin hépatique d'environ 35% (60) (53), le métabolisme hépatique diminuant quant à lui d'environ 30% (12). Ce sont les voies métaboliques de phase I, en particulier les réactions d'oxydation, qui sont les plus touchées avec l'âge. Ceci est dû à une diminution de l'activité des enzymes du cytochrome P450 (12). Les médicaments concernés par cette voie métabolique doivent voir leurs posologies diminuées chez le sujet âgé sous peine d'obtenir des concentrations sanguines supra thérapeutique. Les biotransformations hépatiques de phase II ou sulfuro et glucuronoconjugaison ne sont pas modifiées avec l'âge. Les médicaments ayant un effet de premier passage hépatique important sont directement concernés si le métabolisme hépatique diminue. Si les capacités enzymatiques de métabolisation sont dépassées ou pas assez efficaces, il peut survenir une accumulation en amont pouvant provoquer un surdosage. C'est le cas de certains β -bloquants (propranolol et métoprolol notamment) (58).

Comme nous l'avons vu auparavant, le rein, en vieillissant, voit ses capacités de filtration glomérulaire diminuer. La clairance à la créatinine est réduite d'environ 30% dans la classe des 75-85 ans. Les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites qui sont éliminés par voie rénale sont directement concernés. En effet ces médicaments subissent un retard d'élimination susceptible d'entraîner un surdosage, en particulier si leur index thérapeutique est faible (ex : sulfamides hypoglycémisants, aminosides, digitaliques, lithium). Les médicaments liposolubles ne sont pas en

reste, puisqu'une fois métabolisés par le foie, les produits conjugués actifs ou inactifs peuvent devenir hydrosolubles et être éliminés également par le rein. C'est le cas du diazépam (61). Globalement, la demi-vie d'élimination de tous les médicaments éliminés par le rein est augmentée chez le sujet âgé dont la fonction rénale est altérée et il convient de surveiller attentivement la clairance à la créatinine dans cette population. En outre, on observe au niveau des tubules rénaux une diminution des capacités de sécrétion et de réabsorption.

Pour conclure, toutes ces modifications physiologiques du vieillissement ont un retentissement significatif sur la pharmacocinétique, incitant à la prudence et à une diminution des doses médicamenteuses chez le sujet âgé, en évitant tout de même les sous-dosages.

2.3.2.2 Modification des paramètres pharmacodynamiques

Bien que les modifications pharmacodynamiques liées à l'âge soient moins bien connues, les effets pharmacodynamiques des médicaments sont globalement modifiés chez le sujet âgé. Ces modifications concernent notamment les récepteurs cellulaires dont le nombre et la sensibilité varient (62), mais concernent également l'action de l'effecteur au niveau post-récepteur (63). La conséquence principale de ces modifications est une variation de l'effet du médicament, qu'il s'agisse d'un effet thérapeutique ou d'un effet indésirable. Les médicaments agissant sur le système nerveux central et périphérique, ainsi que sur le système cardiovasculaire sont concernés (53) (64).

Au niveau cardiovasculaire, des changements biophysiques, biochimiques, moléculaires et ioniques vont affecter le fonctionnement des cellules cardiaques, notamment la cinétique du calcium, le couple excitation-contraction, ainsi que la taille et la croissance de ces cellules. La baisse du nombre de myocytes, la raideur des cellules myocardiques et la réponse diminuée aux stimulations β adrénergiques vont altérer les propriétés contractiles du cœur (62). Parallèlement, avec l'âge, les barorécepteurs cardiaques et aortiques fonctionnent moins bien, le débit cardiaque diminue ce qui entraîne des risques d'hypotension orthostatique. Les mécanismes de contre-régulation sont altérés comme par exemple une tachycardie compensatrice en cas de baisse de la tension artérielle. Ces altérations pharmacodynamiques au niveau cardiovasculaire entraînent une modification de l'effet de certains médicaments (63):

- la réponse hypotensive aux médicaments antihypertenseurs est majorée ;
- la sensibilité aux agonistes adrénergiques diminue avec l'âge, l'accélération du rythme cardiaque sous atropine est moins marquée et la tachycardie réflexe sous dérivés nitrés est moins franche que chez un sujet jeune ;
- l'action alpha bloquante des phénothiazines, des antihistaminiques et des antidépresseurs tricycliques est majorée (risque d'hypotension).

Le système nerveux central subit également des changements en vieillissant : il devient plus sensible aux psycholeptiques (notamment les benzodiazépines), à l'hydroxyzine et aux opiacés, favorisant le risque de syndrome confusionnel (65) (63).

On peut également citer une plus grande sensibilité de l'organisme vieillissant aux molécules ayant des propriétés anticholinergiques, molécules inhibant par exemple la contraction des fibres musculaires lisses de la vessie (risque de rétention aigue d'urine).

Enfin, certains médicaments sont pourvoyeurs de chutes chez le sujet âgé. Ceci s'explique en partie par une modification du réflexe de posture qui permet, en temps normal, de pallier les troubles en l'équilibre en mettant en jeu des mouvements musculaires correctifs. Physiologiquement, ce réflexe est lié à la vigilance, aux *stimuli* visuels et musculaires transmis au système nerveux central et transformés en tonus musculaire par ce dernier *via* des récepteurs dopaminergiques. Tous ces processus sont plus ou moins altérés avec l'avancée en âge et certains médicaments, comme les benzodiazépines et les neuroleptiques, participent à aggraver cette altération (56).

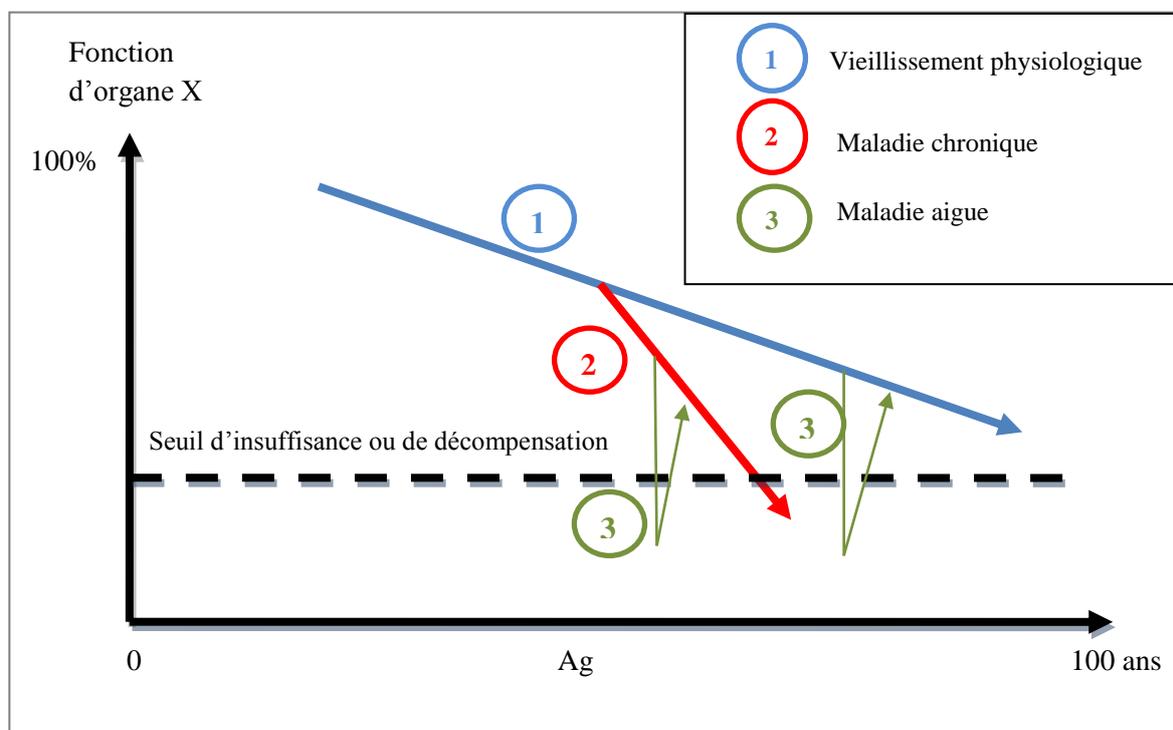
Pour conclure, le vieillissement diminue les capacités de compensation et d'adaptation du corps humain, rendant le sujet âgé plus sensible aux pathologies d'organes, aux agressions extérieures et aux effets des médicaments.

2.3.3 Le syndrome de fragilité

Comme nous l'avons vu précédemment, le vieillissement est un processus qui varie d'un individu à l'autre. Schématiquement, il existe trois façons de vieillir : le vieillissement usuel ou habituel avec des atteintes physiologiques liées à l'âge ; le vieillissement « pathologique » avec morbidité(s) ; et le vieillissement réussi. Cependant, la frontière entre ces trois types de vieillissement est parfois difficile à situer. La prise en charge de la personne âgée relève d'une approche globale en évaluant toutes les dimensions : médicales, comportementales et psychosociales. Concernant la dimension médicale, la médecine gériatrique est passée d'une approche symptomatique en traitant une pathologie d'organe à une approche syndromique en évaluant les phénomènes de décompensation fonctionnelle et de fragilité.

La fragilité est un processus continu de vulnérabilité croissante qui prédispose un individu au déclin fonctionnel et conduit finalement à la mort (66). Elle résulte d'une interaction entre les capacités d'un individu et ses déficits qui eux-mêmes dépendent de nombreux facteurs, tels que l'âge, le sexe, le mode de vie et le niveau socioéconomique, les co-morbidités et les altérations cognitives et neurosensorielles (67). Le concept de fragilité peut se concevoir comme un vieillissement intermédiaire entre le vieillissement habituel et le vieillissement pathologique (68). C'est un concept gériatrique qui s'est développé dans les années 80 aux Etats-Unis et au Canada (le terme anglo-saxon

correspondant à la fragilité est *frailty*). La fragilité se caractérise par un risque permanent de décompensation fonctionnelle conduisant à une aggravation de l'état de santé et à la dépendance (69). Les concepts de fragilité et de décompensation fonctionnelle peuvent être expliqués par plusieurs schémas. En 1984, l'équipe de Bouchon et al. a mis en évidence trois éléments qui se cumulent pour aboutir à la décompensation d'une fonction (Figure 2).



Dans la Figure 2, on constate que les effets du vieillissement réduisent progressivement les réserves fonctionnelles, sans jamais entraîner la décompensation à eux seuls (courbe 1). Parfois, des affections chroniques altérant les fonctions organiques peuvent s'ajouter (courbe 2). Les facteurs de décompensation sont souvent multiples et associés chez un même patient : affections médicales aiguës, pathologies iatrogènes et/ou stress psychologique (courbes 3). Pour mieux comprendre le vieillissement des fonctions organiques et le passage vers la fragilité et la décompensation fonctionnelle, il convient de définir la notion de réserve fonctionnelle : c'est la capacité de réserve de fonctionnement mesurable dans des conditions bien définies (réserve fonctionnelle rénale, coronaire, myocardique). Le déclin de chaque fonction est accéléré par des maladies. Par exemple, le vieillissement cardiovasculaire est accéléré par l'hypertension artérielle ou le syndrome métabolique.

Un autre schéma, tiré d'une publication de Lang et al. (66) illustre également la fragilité du sujet âgé et ses conséquences :

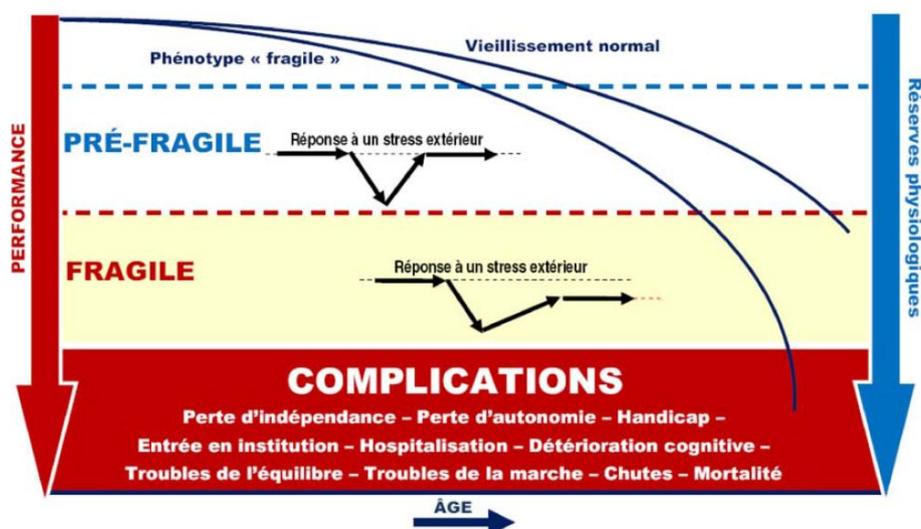


Figure 3: Le développement de la fragilité avec l'avancé en âge

Dans ce schéma, on distingue le vieillissement normal et le phénotype « fragile » qui, en réponse à un stress extérieur (pathologie aiguë), va passer à un état de pré-fragilité. Les réserves physiologiques et les capacités d'adaptation diminuant, la réponse à un nouveau stress extérieur va précipiter le passage vers l'état de fragilité, avec des possibilités amoindries de retour à un état antérieur et la survenue de complications.

Des facteurs favorisant l'état de fragilité ont été décrits en 1991 (68) :

- l'âge : diminution des réserves fonctionnelles, surtout après 85 ans ;
- l'absence d'exercice, favorisant la sarcopénie et le risque de chute ;
- la dénutrition ;
- des facteurs génétiques, immunologiques et hormonaux ;
- les pathologies associées (polyopathologies, dépression, troubles cognitifs) ;
- les médicaments (iatrogénie) ;
- les facteurs environnementaux (isolement social, décès d'un proche, etc.).

De plus, il semble que l'hospitalisation soit également un facteur favorisant, avec un risque accru de complications iatrogènes, de syndrome de glissement et de décès (68).

Le syndrome de fragilité doit être dépisté suffisamment tôt afin de proposer une solution adaptée et anticiper toute hospitalisation ou institutionnalisation. Ce dépistage fait appel à l'évaluation gériatrique standardisée (EGS), évaluation permettant à partir d'outils validés (IADL, MMS, ADL et Mini Nutritional Assessment notamment) d'explorer un grand nombre de fonctions : fonctions cognitives, niveau d'autonomie, humeur, marche et équilibre, vision, audition, état nutritionnel, etc.

L'EGS permet d'évaluer le sujet âgé dans sa globalité. Difficilement réalisable en médecine de ville, l'EGS est surtout réalisé au sein de services de consultations de gériatrie/gérontologie.

La prise en charge du sujet âgé fragile nécessite une coordination des soins gériatriques intra et extrahospitalière adaptée. Une étude française (70) a proposé quelques réflexions sur l'adaptation des filières de soins aux personnes âgées. Ces réflexions ont été élaborées à partir de l'observation d'une cohorte de 1306 sujets âgés de plus de 75 ans nommée SAFEs pour « Sujets Agés Fragiles, Evaluation et suivi ». Les sujets ont été recrutés à partir des services d'urgence de plusieurs CHU en France. Les deux principaux objectifs de cette cohorte étaient de décrire et de comparer les filières de soins intra-hospitalières et de déterminer les facteurs influençant le devenir de ces malades âgés à partir des résultats d'une EGS réalisée dans la première semaine d'hospitalisation. Les différentes études issues de la cohorte SAFEs ont permis de mieux identifier les sujets âgés à risque de mauvais pronostic durant l'hospitalisation et d'établir le lien entre les troubles fonctionnels - notamment les troubles de la marche et les risques de chute – avec la prolongation de la durée d'hospitalisation, la perte d'indépendance fonctionnelle en cours d'hospitalisation et l'entrée en institution. Les auteurs préconisent une rééducation fonctionnelle la plus précoce possible pour limiter les effets délétères de l'alitement et du risque de chute et favoriser le maintien des capacités physiques. Les auteurs préconisent également de limiter la fragmentation des séjours hospitaliers (qui prolonge également la durée totale d'hospitalisation) et d'améliorer la coordination à l'intérieur et entre les filières de soins gériatriques. Enfin, les auteurs prônent une réorganisation du système hospitalier, et s'interrogent sur l'interdisciplinarité des pratiques, l'implication des médecins de ville, les soins à domicile et la collaboration ville-hôpital pour une prise en charge intégrée du sujet âgé, à fortiori le sujet âgé fragile.

2.4 Médicaments et sujet âgé

2.4.1 Etude des médicaments et pharmacologie

2.4.1.1 *La pharmacologie clinique*

L'OMS définit la pharmacologie clinique comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage. La pharmacologie clinique comprend entre autres la pharmacocinétique et pharmacodynamie humaine, la pharmacovigilance, la pharmacoéconomie (analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité du médicament avant et après AMM), la pharmacoépidémiologie et la pharmacogénétique, la pharmacologie sociale, l'aide à la prescription et l'information sur le médicament. La pharmacologie clinique suit l'ensemble de la vie d'un médicament, de sa naissance à son développement clinique, à sa mise sur le marché, puis au suivi de ses effets sur les populations concernées au cours du temps. La pharmacologie clinique sert de pilier pour définir le bénéfice et le risque de chaque médicament utilisé chez l'être humain.

2.4.1.1.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle étudie la concentration du médicament dans tous les compartiments de l'organisme au cours des quatre principales étapes que sont l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

L'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale où sa concentration est mesurable. L'absorption d'un médicament n'est jamais totale et varie en fonction de la voie d'administration (à l'exception de la voie intraveineuse où la totalité de la dose administrée atteint la circulation générale). On distingue trois grands types de voies d'administration : la voie locale ou cutanéomuqueuse, la voie entérale et la voie parentérale. La voie cutanéomuqueuse se caractérise par l'absorption du principe actif par la peau ou les muqueuses dans le but d'exercer un effet local ou systémique. La forme galénique détermine la cible thérapeutique visée : une crème, une lotion, une pommade ou un gel pourront traiter une pathologie cutanée (un passage systémique reste possible avec ces formes galéniques) tandis qu'un patch diffusera son principe actif jusqu'à la circulation générale. Il existe de nombreuses autres voies locales (nasale, inhalée, sublinguale, oculaire, transdermique, etc.).

La voie parentérale est caractérisée par une effraction de la barrière cutanée ou d'un tissu. Il s'agit des voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc. Notons que les voies locale et parentérale n'exposent pas le médicament à un effet de premier passage hépatique, ce qui est le cas de la voie entérale (orale ou rectale). En dehors de la voie intraveineuse, le médicament doit systématiquement être mis en solution pour atteindre la circulation générale et subir une résorption par

l'intermédiaire de deux mécanismes : la diffusion passive (loi de Fick) et le transport actif. La résorption digestive correspond donc au passage de la barrière digestive grâce à ces deux mécanismes.

L'absorption est influencée dans sa vitesse et dans son efficacité par les caractéristiques propres au médicament (forme galénique, propriétés physico-chimiques, taille de la molécule, pH, pKa, solubilité, etc.) et par celles liées à l'individu (âge, vitesse de vidange gastrique, alimentation, pH digestif, transporteur entérocytaire, etc.). L'efficacité de l'absorption est caractérisée par la biodisponibilité qui se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. La quantité de médicament administré par voie orale atteignant la circulation générale est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif, mais également de la dégradation dans la lumière intestinale, du métabolisme au niveau des entérocytes et du captage hépatique important au premier passage (pour certains médicaments à forte affinité hépatocytaire, c'est l'effet de premier passage hépatique).

Une fois la circulation générale atteinte, le principe actif va se distribuer dans les différents tissus de l'organisme pour atteindre son site d'action. Tout comme l'absorption, la distribution est influencée par plusieurs paramètres liés aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif, mais également à certaines réactions physiologiques, comme par exemple la fixation du principe actif aux protéines plasmatiques (notion évoquée dans le chapitre sur les modifications des paramètres pharmacocinétiques avec le vieillissement). Seule la forme libre du principe actif est active et peut diffuser dans les tissus en traversant les membranes cellulaires. La fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (>90%) et si le médicament a une marge thérapeutique étroite. C'est le cas de tous les antivitamines K (warfarine, acenocoumarol et fluindione) dont la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 97%.

La diffusion peut être aisée lorsque la paroi vasculaire du tissu est composée de capillaires discontinus - comme pour le foie par exemple - ou être plus difficile lorsque la paroi vasculaire est composée de capillaires continus, comme pour la barrière hémato-encéphalique. Pour résumer, la diffusion tissulaire d'un principe actif dépend de ses caractéristiques physico-chimiques (masse molaire, caractère ionisable ou non, hydrophile/lipophile), de ses capacités à franchir les parois vasculaires et cellulaires, de son affinité pour les protéines plasmatiques et enfin du débit sanguin tissulaire.

Le paramètre pharmacocinétique caractérisant l'étape de distribution est le volume apparent de distribution. Ce volume fictif est celui dans lequel le médicament devrait être réparti pour atteindre une concentration identique à celle mesurée dans le sang. Il s'exprime en litre/kg et peut être extrêmement différent d'une molécule à l'autre. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution sera grand et réciproquement. Les médicaments lipophiles (qui diffusent mieux dans les tissus que les médicaments hydrophiles) ont donc un grand volume de distribution. Ainsi, certains antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des volumes de distribution supérieurs à 13L/kg soit 720L pour un individu de 60

kg. Connaître les paramètres de distribution d'un médicament peut s'avérer indispensable en cas de surdosage : seules les molécules ayant un faible volume de distribution pourront être épurées par dialyse.

Avant d'être éliminé de l'organisme par le rein ou la bile, un principe actif subit des transformations grâce à des réactions enzymatiques. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...) mais le principal site où siègent la plupart des réactions enzymatiques est situé au niveau hépatique, dans les microsomes hépatocytaires. Les hépatocytes contiennent de nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des principes actifs par l'intermédiaire de réactions d'oxydoréduction, de ruptures oxydatives des liaisons azote-carbone et oxygène-carbone et d'hydroxylation. Le principal complexe enzymatique intervenant dans la métabolisation des médicaments est le cytochrome P450 et les réactions intervenant au niveau de ce complexe sont dites de phase I. Au cours de cette phase, des réactions de fonctionnalisation (oxydoréduction et hydrolyse) interviennent, le cytochrome P450 catalysant environ 90% des réactions d'oxydation (12). Les iso enzymes des cytochromes P450 sont un groupe d'enzymes contenant des hèmes (hémoprotéines). La nomenclature des cytochromes utilise une triple classification comportant la famille (1, 2, 3, etc.) et la sous-famille (A, B, C, etc.) et le gène individuel, chacun étant gouverné par un gène spécifique (1, 2, 3, 4). Exemple : 1A2, 2C9, 2D6, etc. Chaque famille de cytochrome possède des substrats de médicaments qu'elle métabolise, des inducteurs ou des inhibiteurs qui sont à l'origine des interactions utiles ou à éviter. L'inhibition d'une iso enzyme du cytochrome P450 a pour conséquence une diminution du métabolisme des médicaments passant par cette voie, se traduisant par une augmentation de l'effet avec un risque de surdosage et de toxicité. L'induction augmente la métabolisation, donc diminue l'effet de certains médicaments sous réserve que les métabolites soient inactifs (12). Notons que les cytochromes P450 se distinguent par leur localisation dans l'organisme (uniquement dans le foie pour le CYP1A2 et dans d'autres organes et tissus – rein, entérocytes, cerveau, cœur, poumon – pour le CYP3A4 et le CYP2D6) ; par leur polymorphisme génétique pour certains (le CYP2D6 de certaines populations – asiatique notamment – présente un polymorphisme génétique avec allèles déficients, ayant comme conséquence un métabolisme modifié : lent, rapide, ultrarapide); et par leur caractère inductible ou non (seul le CYP2D6 n'est pas inductible) (71). C'est le CYP3A4 qui métabolise le plus de médicaments (42% sont métabolisés par les CYP3A) (12). Une fois modifié par le métabolisme de phase I, les groupements fonctionnels des principes actifs sont ensuite conjugués. C'est le métabolisme de phase II dont les mécanismes de conjugaison font appel à l'acide glucuronique principalement. On parle ainsi de glucuroconjugaison, réaction catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concernant les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les produits de ces réactions sont très hydrosolubles, ce qui facilite leur élimination dans la bile ou l'urine.

Les principales voies d'excrétion d'un médicament sont l'urine et la bile. Le foie participe à l'excrétion des médicaments *via* le système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans l'intestin où il peut être réabsorbé. C'est le cycle entéro-hépatique. La participation du foie à l'excrétion des médicaments est bien inférieure à celle du rein, qui élimine la plupart des molécules sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation issue de l'étape de métabolisation. C'est au niveau des glomérules rénaux que les molécules sont filtrées. La filtration glomérulaire ne concerne que la fraction du médicament présente dans le plasma sous forme libre et non ionisée (phénomène passif sous la dépendance d'un gradient de concentration) (72). Après avoir été filtrées, ces molécules peuvent être réabsorbées au niveau des tubules rénaux et ce tout au long du néphron. Ce processus de réabsorption tubulaire est passif et influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au pH urinaire est réabsorbée. C'est pour cette raison qu'en augmentant le pH des urines, l'élimination d'un médicament est accélérée (phénomène utile en cas de surdosage). Il existe également un processus actif de sécrétion pour certaines molécules chargées au niveau de la lumière du tubule (phénomène consommant de l'énergie et saturable). Notons l'existence d'autres voies d'excrétions –salivaire, pulmonaire, sudorale – qui sont toutefois négligeables par rapport aux deux voies principales citées précédemment.

Deux paramètres permettent de quantifier les étapes de métabolisation et d'élimination: la clairance totale et la demi-vie d'élimination.

La clairance est définie comme le volume de plasma totalement épuré d'un médicament par unité de temps. Elle est exprimée en ml/min. La clairance totale correspond à la somme des clairances de chaque organe intervenant potentiellement dans l'élimination d'un médicament (rein, foie, intestin et poumon notamment). Elle est dépendante de deux actions complémentaires : la biotransformation du médicament en métabolite par les différents organes et l'excrétion du médicament inchangé par les voies classiques. Le flux sanguin intervient également pour caractériser la clairance d'un organe : la fraction du flux sanguin traversant un organe et complètement épuré d'un médicament correspond au coefficient d'extraction. Chaque médicament a son propre coefficient d'extraction, compris entre 0 et 1 (0 = faiblement extrait et 1=fortement extrait).

La clairance hépatique est composée d'une clairance métabolique (capacités enzymatiques et métabolisation) et d'une clairance biliaire, toutes deux difficilement quantifiables. La clairance rénale correspond au volume de plasma complètement épuré d'un médicament par les reins par unité de temps. Elle permet de mesurer la fonction rénale d'un individu et les capacités des reins à éliminer les médicaments. On peut l'approcher en mesurant le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). Physiologiquement, La clairance rénale correspond à la somme des clairances résultant de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire auxquelles il faut soustraire le phénomène de réabsorption tubulaire. La clairance d'une substance est égale au DFG si elle n'est ni sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété. Le DFG peut être mesuré à l'aide de marqueurs exogènes et endogènes. Les marqueurs exogènes les plus fréquemment utilisés sont

l'inuline, des radio-pharmaceutiques ou l'iohexol, la clairance rénale de ces substances étant égale au DFG (car elles ne sont ni sécrétées, ni réabsorbées) (73) (72). Ces méthodes s'avérant coûteuses et nécessitant une infrastructure spécifique, ce sont celles utilisant un marqueur endogène, la créatinine, qui sont actuellement préférées. La créatinine est un déchet métabolique issu du catabolisme de la créatine musculaire. Sa production et sa concentration plasmatique sont stables chez l'individu normorénal. Elle est filtrée librement et légèrement sécrétée, mais permet d'établir le débit de filtration glomérulaire. Il existe actuellement trois méthodes pour estimer la fonction rénale : les deux principales sont l'équation de Cockroft et Gault (CG) et l'équation issue de l'étude de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Une nouvelle équation a été développée en 2009, appelée CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Ces trois formules sont exposées dans le Tableau 6.

	Formule	Variables
Equation de Cockroft et Gault	$\text{Clairance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})}$	<i>K = 1,23 pour les hommes</i> <i>K = 1,04 pour les femmes</i> <i>Âge exprimé en années</i> <i>PCr: Créatinine sérique</i>
Equation MDRD (Simplifié par Levey en 2006)	<i>Avec étalonnage IDMS (isotopic dilution mass spectrometry) pour Pcr</i> $DGF = 170 \times P_{Cr}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0.762 \text{ (si } \varnothing) \times 1.212 \text{ (si race noire)}$	<i>PCr : Créatinine sérique (mg/dL)</i> <i>Âge en années</i>
Equation CKD-EPI	$GFR = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ (si } \varnothing) \times 1,159 \text{ (race noire)}$	<i>Avec Scr : Créatinine sérique</i> <i>K: 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes</i> <i>α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes</i> <i>min indique le minimum de Scr/K ou 1</i> <i>max indique le maximum de Scr/K ou 1</i>

Tableau 6 : Equations permettant de mesurer la fonction rénale d'un individu

L'équation de CG a été mise au point en 1976 au Canada à partir d'un groupe de 249 sujets. Les paramètres de cette équation sont l'âge, le poids, la créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/L}$ et une constante K (K=1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme) (74). Elle exprime la clairance de la créatinine en ml/min. La Food and Drug Administration (FDA) recommande en 1998 d'utiliser cette équation comme base pour l'état de la fonction rénale en vue d'adapter les posologies des médicaments. Depuis 2010, la FDA a estimé qu'il était également possible d'utiliser l'équation MDRD, équation établie en 1999 à partir d'une cohorte de 1070 patients et simplifiée par Levey en 2006 en supprimant deux variables, l'albumine et l'urée. Ces équations servant à estimer la fonction rénale manquent cependant de précision dans certaines situations cliniques : chez le sujet jeune ou âgé et chez les poids extrêmes. L'équation de CG sous-estimerait la fonction rénale du sujet âgé, alors que l'équation MDRD sous-estimerait le DFG chez les patients maigres et les diabétiques de type 1 (73) (74). Enfin, ces deux équations sont très dépendantes des méthodes de dosage de la créatininémie

(colorimétrique, enzymatique, isotopic dilution mass spectrometry)). En 2011, la HAS a réalisé un rapport sur l'estimation du DFG et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte (73). Ce rapport conclut que l'équation CKD-EPI présente les meilleures performances pour estimer le DFG, mais qu'on ne peut se prononcer sur son utilisation chez les plus de 75 ans ou chez les patients de poids extrêmes. Ce rapport recommande également de revoir les résumés des caractéristiques de produit mentionnant une adaptation des posologies des médicaments en fonction de la clairance en y remplaçant l'utilisation du CG par le CKD-EPI.

La demi-vie d'élimination est le paramètre par excellence pour quantifier l'élimination d'un médicament de l'organisme. Elle correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique (d'un médicament) à sa moitié, quelque soit le niveau de cette concentration. C'est le rapport entre le volume de distribution d'un médicament et sa clairance. En pratique, ce paramètre intervient pour établir le rythme de prise d'un médicament et permet d'estimer le temps pour atteindre un plateau d'équilibre ($5 t_{1/2}$ dans tous les cas), instant où la quantité apportée par chaque prise compense la quantité éliminée entre deux prises. Ce plateau peut s'illustrer sur un graphique où l'on peut déterminer l'AUC (aire sous la courbe). L'AUC permet d'observer les profils de concentration, eux même dépendants du rythme de prise, du dosage et des paramètres pharmacocinétiques du médicament. On considère qu'un médicament en prise unique est éliminé à 99% de l'organisme au bout de $7 t_{1/2}$.

Pour finir, tous les paramètres pharmacocinétiques sont influencés par l'état physiopathologique de l'individu. Par exemple, l'insuffisance cardiaque modifie le débit sanguin dans les organes et donc le coefficient d'extraction des médicaments, la clairance rénale, la filtration glomérulaire, etc. Néanmoins, les deux grandes pathologies qui modifient de manière significative la pharmacocinétique des médicaments sont l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

2.4.1.1.2 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie les effets des médicaments sur l'organisme. On peut l'aborder sous différents aspects : par le mécanisme d'action propre des médicaments et par la quantification des effets de ces médicaments (relation concentration/intensité de l'effet). Les médicaments exercent un effet par l'intermédiaire de leur action sur un ou des systèmes biologiques. Ils agissent sur une cible cellulaire (récepteur membranaire, canal, enzyme, transporteur, etc.) provoquant une réaction et un effet en fonction du type de cible ou de cellule visée. L'étude de la liaison entre un ligand (médicament) et son récepteur permet de caractériser l'affinité et le caractère saturable ou non de cette liaison. Une molécule peut avoir des interactions spécifiques ou non spécifiques avec un récepteur, à l'origine d'effets thérapeutiques ou indésirables. Mais bien souvent, une molécule n'a pas de

spécificité absolue pour un mécanisme biologique, son activité peut s'étendre à différents récepteurs, avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres. On parlera de molécule sélective pour tel ou tel récepteur. Ces phénomènes de spécificité-sélectivité et de saturabilité des liaisons influencent la pharmacodynamie et sont à l'origine des processus de tolérance, de diminution des effets pharmacologiques et d'apparition d'effets indésirables. Une autre notion indispensable pour déterminer l'effet des médicaments est le caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste d'un ligand lorsqu'il se fixe à son récepteur. On parle d'agonisme lorsque la fixation au récepteur entraîne une réponse cellulaire et d'antagonisme lorsque la fixation n'entraîne aucune réponse. Ces propriétés sont utilisées pour annuler l'effet de certains médicaments : par exemple, la naloxone est un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste, elle antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie) ; ou bien encore le flumazénil qui est un antagoniste des benzodiazépines et des molécules apparentées (zolpidem, zopiclone) : il bloque spécifiquement, par inhibition compétitive, les effets exercés sur le système nerveux central par les substances qui agissent au niveau des récepteurs des benzodiazépines. Tous ces effets peuvent être illustrés par des courbes effet-dose qui permettent de déterminer la dose à partir de laquelle un effet apparaît (dose seuil) et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint. En outre, l'étude de ces courbes donne des informations sur les concentrations thérapeutiques et toxiques, données indispensables pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Les interactions ligands-récepteurs sont à l'origine des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique et sont généralement prévisibles et évitables. Il s'agit d'interactions intervenant au niveau d'un même récepteur, mais également au niveau des voies de transduction communes ou sur une même fonction physiologique. Enfin, la réponse thérapeutique d'un médicament dépend de plusieurs paramètres : concentration du médicament, métabolisation du médicament (pharmacocinétique), mais également des paramètres propres à chaque individu : nombre de cibles cellulaires présentes, facteurs génétiques (impliquant notamment l'activité enzymatique et la métabolisation), facteurs pathologiques et physiologiques (âge, grossesse, insuffisances rénale et hépatique, etc.).

2.4.1.2 Classifications des médicaments

Il existe de nombreuses façons de nommer et de classer un médicament. Un médicament est une molécule dont le nom chimique correspond à une nomenclature internationale. Cette nomenclature a été élaborée par l'union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) en mettant au point un système unique pour nommer les composés chimiques et pour décrire la science de la chimie en générale.

C'est l'OMS qui s'est intéressée dès 1950 à la dénomination des médicaments. L'OMS a établi une dénomination commune internationale (DCI) pour chaque médicament. Cette DCI fait

l'objet d'un programme dont le but est de « donner un nom unique valable dans le monde entier pour les substances pharmaceutiques actives ». C'est un des plus anciens programmes de l'OMS (75). D'après l'OMS, la DCI est un nom unique, elle est distincte dans la prononciation et l'orthographe qui ne doit pas prêter à confusion avec d'autres noms d'usage courant, formellement placée dans le domaine public (d'où la désignation de "commune") et qui peut être utilisée sans aucune restriction pour identifier les substances pharmaceutiques. Parallèlement, l'OMS a élaboré un système international pour classer les médicaments. En effet, il fallait trouver un système logique permettant de pouvoir comparer les différentes études internationales sur les médicaments en termes d'unité et de mesure et de classification. C'est ainsi que la classification Anatomique-Thérapeutique-Chimique/Defined- Daily-Dose a été élaborée (ATC/DDD). Le système ATC permet de classer les médicaments en fonction de l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont classés en groupe dans 5 niveaux différents (76) :

- 1^{er} niveau : groupes anatomiques (identifiés par une lettre), organe où système ou le médicament agit ;
- 2^{ème} niveau : groupe thérapeutique (identifié par deux chiffres) ;
- 3^{ème} niveau : groupe pharmacologique (identifié par une lettre), ex : hypoglycémiant ;
- 4^{ème} niveau : groupe chimique (identifié par une lettre), ex : biguanides ;
- 5^{ème} niveau : substance chimique, ex : metformine.

La définition de la DDD correspond à la dose d'entretien moyenne supposée par jour, pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. La DDD constitue une unité de mesure uniforme facilitant les études concernant l'utilisation des médicaments. L'objectif principal du système ATC/DDD est la présentation des statistiques sur l'utilisation des médicaments dans le but d'améliorer le bon usage des médicaments.

En France, il existe d'autres règles pour classer les médicaments :

- Classification en fonction des règles de prescription et de délivrance:
 - Sans ordonnance : en accès libre en pharmacie d'officine, médicament OTC (*Over The Counter*)
 - Avec ordonnance : appartenance de médicament à une liste.
 - Liste I (cadre blanc entouré d'un filet rouge sur le conditionnement): pas de renouvellement possible sauf avec mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance. Ce sont des médicaments nécessitant une réévaluation et un suivi régulier ou des médicaments à visée diagnostique
 - Liste II (cadre vert entouré d'un filet vert sur le conditionnement): renouvellement possible pendant une durée de 12 mois. Ce sont des

médicaments d'utilisation courante et ne nécessitant pas une surveillance mensuelle.

- Stupéfiant : ordonnance sécurisée et règles de prescriptions plus strictes
- Médicament d'exception : ordonnance d'exception et prescription restreinte.
- Médicaments à prescription restreinte (77) :
 - Médicaments réservés à l'usage hospitalier inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités
 - Médicaments à prescription hospitalière
 - Médicaments à prescription initiale hospitalière
 - Médicaments à prescription réservée à certains spécialistes
 - Médicaments nécessitant une surveillance pendant le traitement
- Classification en fonction du taux de remboursement par l'assurance maladie (78): aucune spécialité ne peut être prise en charge par les organismes de Sécurité Sociale si elle ne figure sur la liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. La procédure d'éligibilité au remboursement s'appuie sur la notion de Service Médical Rendu (SMR), notion évaluée par la Commission de la Transparence (CT) siégeant à la HAS. D'après l'article R163-3-I du code de la sécurité sociale, la CT doit prendre en compte pour apprécier le SMR d'un médicament son efficacité thérapeutique et ses effets indésirables, – sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des thérapies disponibles, – la gravité de l'affection à traiter, – le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. C'est le directeur de l'Union Nationale des Caisse de l'Assurance Maladie qui prend la décision finale du taux de remboursement d'un médicament après avis de la CT. Il existe ainsi 4 taux de remboursement, la proportion restante étant le ticket modérateur laissé à la charge des assurés sociaux :
 - 15% si le service médical rendu est faible au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles: étiquette orange sur le conditionnement ;
 - 35% si le médicament est destiné au traitement de troubles ou d'affections sans caractère habituel de gravité (SMR modéré) : étiquette bleue sur le conditionnement
 - 65% pour les médicaments à SMR majeur et les préparations magistrales : étiquettes blanche sur le conditionnement.
 - 100% si le médicament a été reconnu comme irremplaçable et coûteux : étiquette blanche barrée sur le conditionnement

2.4.2 Effets indésirables et interactions médicamenteuses

2.4.2.1 Les effets indésirables des médicaments

La notion d'effet indésirable a déjà été définie dans la partie 2.1 comme une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ». Si certains effets indésirables peuvent être anodins, d'autres peuvent avoir de lourdes conséquences, à l'issue parfois fatale. Les effets indésirables sont pourtant évitables pour la plupart. D'après un article de l'OMS datant de 2005 (79) sur la sécurité des médicaments, les effets nocifs des médicaments sont dus pour une large part à leur utilisation irrationnelle ou à des erreurs humaines, et sont donc évitables. L'OMS a identifié comme principales causes le diagnostic erroné, la prescription du mauvais médicament ou d'une posologie inadéquate du bon médicament, des conditions médicales, génétiques ou allergiques chez le malade susceptibles d'engendrer des effets indésirables, l'automédication, la non-observance et la polymédication. Même si tous ces risques sont prévenus et anticipés, le médicament comporte son risque propre d'effet indésirable. D'après une étude de Queneau et al. (80), les effets indésirables médicamenteux peuvent être évitables dans 30% des cas par des changements de comportement. Dans cette étude, les auteurs ont identifié cinq mécanismes à l'origine des effets indésirables :

- les effets indésirables « secondaires » : en lien avec les propriétés pharmacologiques du médicament, mais également au terrain du patient ;
- les effets indésirables toxiques : consécutifs à un surdosage notamment avec des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite ;
- les effets indésirables immuno-allergiques liés à un phénomène d'hypersensibilité ;
- les effets indésirables par interactions médicamenteuses ;
- les effets indésirables par sevrage médicamenteux.

Les auteurs ont identifié en outre des facteurs favorisant les effets indésirables. Tout d'abord, le patient, par son âge et/ou son état physiopathologique, peut être confronté à un risque plus important d'effets indésirables et de iatrogénie. Son comportement, notamment l'automédication, et les erreurs d'administration peuvent également augmenter ce risque. Le nombre de médicaments administrés est un facteur favorisant les effets indésirables, la marge thérapeutique également. Enfin, le prescripteur peut éviter certains effets indésirables en choisissant les médicaments adaptés à son patient en tenant compte des propriétés et du Résumé des Caractéristiques du Produit (indication, contre-indication, interaction, etc.).

Par ailleurs, de nombreuses études montrent que les effets indésirables conduisent à une hospitalisation. Le Tableau 7 résume les résultats de 6 études réalisées dans différents pays et montrant l'incidence ou la prévalence des ADR (Adverse Drug Reaction = Effets indésirables médicamenteux) responsables d'une hospitalisation.

Type d'étude		Méthode	Résultats
Lazarou et al. (81)	Meta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> Sélection de 39 études prospectives dans des hôpitaux US entre 1966 et 1996 Données extraites en compilant les ADR responsables d'une hospitalisation et les EI survenant durant l'hospitalisation 	<ul style="list-style-type: none"> l'incidence des ADR grade 3 à 6 OMS responsables d'une hospitalisation est de 4,83% dont 0,13% d'ADR grade 6 (ayant entraîné la mort)
Schneeweiss et al. (82)	Etude observationnelle prospective	<ul style="list-style-type: none"> Analyse de l'ensemble des admissions dans les services d'urgence et de médecine interne dans un hôpital allemand: résultats sur une cohorte de 520 000 patients entre octobre 1997 et mars 2000 	<ul style="list-style-type: none"> L'incidence des admissions ayant comme cause principale un ou des ADR est de 9,4 admissions pour 10 000 patients traités. Ce taux monte à 20/10 000 pour les plus de 70 ans. Le coût direct pour l'Allemagne est estimé à 400 M€
Pirmohamed et al. (83)	Etude observationnelle prospective	<ul style="list-style-type: none"> Etude sur deux hôpitaux en Angleterre 18 820 patients (>16ans) Evaluation de la cause de l'admission Prévalence des admissions causées par un ADR, durée moyenne de séjour et évitabilité 	<ul style="list-style-type: none"> 1 225 admissions relatives à un ADR donnant une prévalence de 6,5%. La DMS est de 8 jours. le coût direct est évalué à 706M€ pour la NHS. La mortalité globale est de 0,15%. 70% des ADR étaient évitables.
Budnitz et al. (84)	Etude observationnelle prospective	<ul style="list-style-type: none"> L'objectif est de décrire la fréquence est les caractéristiques des ADR menant à une visite dans un service d'urgence aux USA. Surveillance active durant 2 ans à travers le "<i>National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance</i>" 	<ul style="list-style-type: none"> Plus de 700 000 patients/an se rendent dans un service d'urgence pour un ADR. Environ 1/6 requiert une admission en observation ou une hospitalisation. Un sujet âgé de 65 ans et plus a 2 fois plus de risques de se rendre dans un service d'urgence pour un ADR et 7 fois plus de risques d'être hospitalisé.

Type d'étude	Méthode	Résultats
Laroche et al. (85)	Etude observationnelle prospective	<ul style="list-style-type: none"> 421 ADR ont été retrouvés chez 253 patients (1,7 effets par patient). Trois quarts des patients avaient plus de 65 ans. Nombre moyen de médicaments consommés = $6,0 \pm 3,4$. 32 ADR étaient dus aux antivitamines K, dont cinq ont entraîné la mort. L'automédication avec les AINS était à l'origine de 6 % des ADR. Évitabilité retrouvée dans 36 % des ADR, dont la moitié des cas à cause d'une interaction médicamenteuse
Doucet et al. (86)	Etude prospective	<ul style="list-style-type: none"> 500 effets indésirables liés au médicament détectés à l'admission. Médicaments du système cardiovasculaire et les psychotropes majoritairement impliqués Interaction médicamenteuse impliquée dans 60.6% des accidents.

Tableau 7: Etudes sur le taux d'hospitalisation pour un ou des effet(s) indésirable(s) médicamenteux

D'après les différentes études recensées dans le tableau 7, on peut établir les constats suivants :

- Il est difficile d'établir un taux d'hospitalisation moyen lié à l'effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments.
- La part d'hospitalisation liée à un l'effet indésirable d'un médicament augmente avec l'âge
- Les effets indésirables ont un coût pouvant s'avérer élevé
- La plupart des effets indésirables sont évitables (entre 36 et 70% d'évitabilité selon les études)

En France, la déclaration des effets indésirables des médicaments est obligatoire depuis 1995, via les centres régionaux de pharmacovigilance. La déclaration permet de faire remonter des informations sur la tolérance et les effets secondaires des médicaments après leur mise sur le marché, dans les conditions réelles d'utilisation, notamment chez des sujets à risque, comme le sujet âgé polypathologique par exemple. Cela permet normalement de détecter des effets indésirables qui n'avaient pas été mis en évidence lors des essais cliniques, qui ont lieu dans une population sélectionnée. La pharmacovigilance sera abordée plus en détail dans une autre partie de ce mémoire.

2.4.2.2 Les interactions médicamenteuses

Comme dit précédemment dans les définitions, on parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces deux médicaments (10). On distingue les interactions d'ordre pharmaceutique, pharmacodynamique (addition d'effets pharmacologiques), et pharmacocinétique (perturbation du devenir du médicament). Les interactions pharmacodynamiques sont prévisibles, dans la mesure où l'on connaît les principaux effets des médicaments : elles se produisent entre des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables qui s'additionnent ou qui s'annihilent.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont moins prévisibles, puisqu'elles intéressent les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, étapes influencées d'une part par l'état physiopathologique de l'individu et d'autre part par les propriétés pharmacologiques des médicaments administrés simultanément. Le tableau 8 résume les principales interactions d'ordre pharmacocinétique.

Etapes	Paramètres	Conséquences	Exemple de médicaments impliqués
Absorption	pH gastrique	- Molécules qui \nearrow le pH gastrique \searrow l'absorption des acides faibles - Molécules qui \searrow le pH gastrique \searrow l'absorption des bases faibles	→ Antiacides et pansements digestifs: ex: cimétidine \searrow absorption des tétracyclines
	Administration de 2 formes per-os formant un complexe faiblement absorbé	- Diminution de l'effet des 2 médicaments impliqués dans la formation d'un complexe	→ Fluoroquinolones + Calcium
	Modification du temps de vidange gastrique	- Augmentation ou diminution de l'absorption	→ Metoclopramide \nearrow la vidange gastrique → La morphine \searrow la vidange gastrique
	Modification de la motilité intestinale	- Augmentation ou diminution de l'absorption	→ Laxatifs
	Modulation de la glycoprotéine P (P-gp) entérocytaire	- La P-gp s'oppose au passage de certains médicaments: inhibition de P-gp = augmentation de la biodisponibilité	→ Ketoconazole = inhibiteur de la P-gp → Rifampicine = inducteur de la P-gp
	Prise alimentaire	- Modification des sécrétions gastriques (pH), biliaires et de la motilité intestinale: influence sur l'absorption des médicaments en fonction de leur polarité et de leur caractère ionisable	→ Captopril + nourriture = \searrow de la résorption digestive → Propranolol + nourriture = \nearrow de la résorption digestive

Etapes	Paramètres	Conséquences	Exemple de médicaments impliqués
Distribution	Modification de la fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires	- ↗ des formes libres actives en cas de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques des médicaments fortement liés	→ Methotrexate déplacé de sa liaison par les AINS
Métabolisation	Induction/inhibition des cytochromes P450	- Molécules qui inhibent CYP: augmentation des effets des molécules métabolisées par ce CYP - Molécules qui induisent CYP: diminution ou augmentation des molécules métabolisées par ce CYP (dépend de l'activité des métabolites)	→ Rifampicine induit le métabolisme des oestro-progestatifs: annulation de l'effet oestroprogestatif → La ciclosporine inhibe le métabolisme des statines: surdosage en statines
Élimination	Modification du pH urinaire	- Modification du processus de réabsorption tubulaire - Acidifiants: ↘ pH, résorption des bases faibles ↘, élimination ↗	→ Vancomycine + alcalinisant urinaire = ↗ pH urinaire, ↘ de la réabsorption tubulaire, ↗ de la clairance rénale, ↘ de l'exposition à la vancomycine

Tableau 8: principales interactions d'ordre pharmacocinétique

2.4.3 Les événements indésirables graves

Il convient de définir précisément ce qu'est un événement indésirable dans le contexte de la Santé Publique. L'évènement indésirable (EI) est défini ainsi comme un « dommage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge, qu'il soit lié aux activités de soins ou aux conditions de vie en établissement de santé. Un événement indésirable lié aux soins est consécutif aux stratégies et actes de prévention, de diagnostic, de traitement ou de surveillance. L'EI a longtemps eu "événement iatrogène" pour synonyme » (9). L'évènement indésirable grave (EIG) est défini quant à lui comme « un dommage survenant chez le patient, lié aux soins plutôt qu'à sa maladie sous-jacente et répondant à certains caractères de gravité, tels que décès, mise en danger de la vie du patient, hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, entraînant une incapacité ou un handicap à la fin de l'hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (9). Il peut donc s'agir par exemple d'un évènement lié à un geste chirurgical (infection associée aux soins ou nosocomiale) ou à la prise d'un ou plusieurs médicaments. Il peut également s'agir d'évènements survenant par l'administration de soins non optimaux ou par une omission de soins.

La survenue d'un EIG ne signifie pas nécessairement qu'une erreur a été commise lors de la prise en charge du patient (hospitalisé ou non), mais résulte des risques auxquels le patient est exposé dans le meilleur cadre de soins possible (87). On considère cependant que certains EIG sont évitables,

c'est-à-dire qu'ils n'auraient pas dû avoir lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de leur survenue (9).

A l'échelle nationale, la loi relative à la politique de santé publique a fixé en 2004 trois objectifs concernant la lutte contre les événements indésirables :

- Réduire la proportion de séjours hospitaliers au cours desquels survient un événement indésirable ou iatrogène de 30% (objectif 26);
- Diminuer la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse qui entraînent une hospitalisation, en passant de 130 000 par an à moins de 90 000 (objectif 27) ;
- Réduire d'un tiers la fréquence des événements iatrogènes évitables à l'hôpital et en ambulatoire (objectif 28).

En 2010 est paru un décret (décret n°2010-1408 du 12 novembre 2008) introduisant les notions d'événements indésirables graves associés aux soins et de gestion des risques associés aux soins : *« constitue un événement indésirable associé aux soins tout incident préjudiciable à un patient hospitalisé survenu lors de la réalisation d'un acte de prévention, d'une investigation ou d'un traitement »*... *« La gestion des risques associés aux soins vise à prévenir l'apparition d'événements indésirables associés aux soins et, en cas de survenance d'un tel événement, à l'identifier, à en analyser les causes, à en atténuer ou à en supprimer les effets dommageables pour le patient et à mettre en œuvre les mesures permettant d'éviter qu'il se reproduise »*.

A l'échelle régionale, l'ARS de Basse-Normandie a élaboré à travers son Schéma Régional de Prévention du Projet Régional de Santé un plan d'action pour prévenir les risques associés aux soins liés aux médicaments et produits de santé. Ce plan d'action a pour objectif opérationnel de *« contribuer à la sécurité des soins par la sécurisation du circuit du médicament et des produits de santé en établissements sanitaires, médico-sociaux et soins de ville ; et de prévenir les erreurs médicamenteuses évitables »*. La mise en œuvre de cet objectif passe par différentes missions d'accompagnement des établissements de santé et par l'application de différents contrats et arrêtés comme le Contrat de Bon Usage du Médicament (CBUM) et l'arrêté du 6 avril 2011 sur le management de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. Ces missions ont été confiées à différents acteurs, notamment l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) de Basse-Normandie.

Les établissements de santé, dans le cadre de leur politique qualité ou de gestion des risques, doivent mettre en place un système de signalement des événements indésirables graves à l'instance de gestion des risques de l'établissement ou cellule équivalente chargée de la qualité et de la sécurité des soins. Cette instance transmet le cas échéant la déclaration à l'autorité compétente et organise les actions d'amélioration au sein de l'établissement de santé (88). Plusieurs systèmes de déclaration nationaux d'événements indésirables coexistent en France, avec notamment 8 vigilances coordonnées

par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament : addictovigilance, réactovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance, pharmacovigilance et produits de tatouage. Les infections nosocomiales sont déclarées aux centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN), centres eux même coordonnés au niveau national par le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN).

2.4.3.1 Evénements indésirables graves médicamenteux

2.4.3.1.1 Présentation et définition

L'évènement indésirable grave médicamenteux est défini comme un « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins inappropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. L'évènement indésirable médicamenteux peut se traduire, notamment : par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. Lorsqu'un événement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable » (9).

2.4.3.1.2 Les enquêtes nationales

Au cours des 10 dernières années, cinq enquêtes nationales se sont intéressées aux EIG et aux EIGM. La première a été menée en 1997 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), sur une cohorte de 2132 patients hospitalisés dans des services de Chirurgie, MCO et long séjours. Cette enquête a montré que 10,3% des patients à l'hôpital, un jour donné, présentaient au moins un effet indésirable et que 1,1% des effets indésirables recensés étaient la cause probable d'un décès (89). Le même type d'enquête a été réalisé en 1998 par les CRPV de manière prospective cette fois, sur 3000 hospitalisations dans plusieurs services médicaux. Cette deuxième enquête a montré que 3% des patients étaient hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux, dont 13% pour une hémorragie liée à leur traitement anticoagulant et 9% pour des saignements digestifs provoqués par des AINS (90).

En 2004 et 2009, deux enquêtes ont été menées par la Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Ces enquêtes ont été dénommées « Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables associés aux soins » alias ENEIS. Les objectifs de ces enquêtes étaient de connaître l'incidence des EIG dans les établissements de santé, leur part d'évitabilité et d'analyser leur cause immédiate, en distinguant les EIG « causes d'hospitalisation » et les EIG survenant au cours d'une hospitalisation (87). En 2004, sur les 8754 patients hospitalisés en court séjour de médecine ou de chirurgie, 3 à 5% étaient hospitalisés pour un EIG dont 1,6% pour un EIGM. Un tiers des EIGM étaient dus à un anticoagulant (dont 50% d'AVK), résultant d'erreurs

d'administration ou de suivi dans 30% des cas. La fragilité et l'avancée en âge du patient a été considérée comme le premier facteur contributif d'EIG. Les résultats de 2009 ne montrent pas de différences significatives par rapport à 2004. En 2009, environ 1 séjour sur 20 en établissement de santé était lié à un EIG, évitable dans la moitié des cas ; soit un nombre de séjours hospitaliers liés à un EIG estimé entre 330 000 et 490 000 séjours par an en France (91). Sur l'ensemble des admissions en médecine et en chirurgie, 2.1% étaient motivés par un événement indésirable associé à des médicaments, dont un tiers concernent les anticoagulants.

En 2007, les CRPV ont à nouveau mené une enquête sur l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (enquête EMIR). Cette enquête, incluant 2962 patients, a permis d'obtenir les résultats suivants : 97 cas d'effets indésirables (soit 3,2% des admissions), dont 30% sont issus d'une interaction médicamenteuse. Le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables en France est estimé à 143 915. Sans surprise, ce sont les AVK qui sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable.

Aucun des 3 objectifs fixés par la loi de santé publique 2004 concernant les EIG n'ont été atteints. Toutefois, la DRESS relativise ces résultats dans son rapport (87): *« l'absence d'évolution de ces indicateurs ne permet pas de conclure à l'absence de changement en terme de culture de sécurité et de comportement des acteurs du système de santé, ni même à l'absence de résultats des actions en cours : l'augmentation de la complexité technique des actes et des contraintes organisationnelles et budgétaires aurait notamment pu conduire à une augmentation des risques et de la fréquence des EIG... »*.

2.4.3.1.3 Des méthodes pour prévenir les EIGM

Toute prise de médicament entraîne un risque d'événement indésirable. Même si ce risque ne disparaîtra jamais complètement, il peut cependant être maîtrisé, de manière à le prévenir et l'éviter autant que possible. Depuis 2000, la HAS impose aux établissements de santé par sa démarche de certification de conduire une politique de gestion des risques sanitaires. Une méthode de gestion des risques liés au médicament a été développée en 2010 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) : il s'agit de la Revue des Erreurs liées aux Médicaments et aux dispositifs associés (REMEDI). La REMEDI est une méthode d'amélioration de la qualité des soins et de prévention du risque iatrogène médicamenteux. Selon la SFPC, il existe 6 éléments contributifs à la survenue d'un événement indésirable médicamenteux (92) (cf. Figure 4).

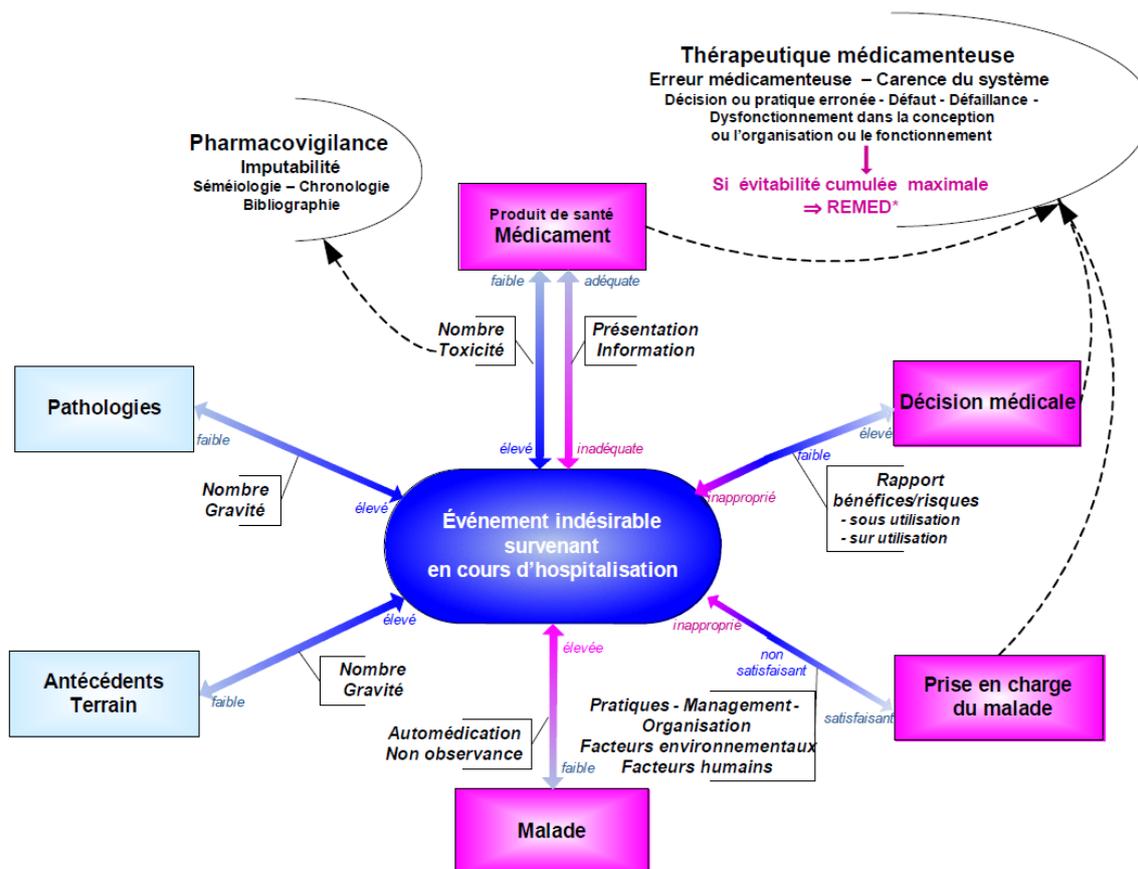


Figure 4 : Les 6 composants déclinés en éléments contributifs à la survenue d'un événement indésirable médicamenteux

Selon la méthode REMED, l'évitabilité d'un événement indésirable est conditionnée par la capacité des professionnels de santé à identifier ces éléments contributifs et à en diminuer si c'est possible le degré de contribution. En tant que méthode, la REMED est proche de celle de la Revue de Morbidité Mortalité, à la différence près qu'elle s'intéresse à la seule prise en charge médicamenteuse du patient. Durant la conduite d'une REMED qui doit être réalisée sous forme d'une réunion pluridisciplinaire, quatre étapes dans l'analyse du processus iatrogène sont menées (92):

- comprendre comment l'évènement s'est produit (sans porter de jugement de valeur sur les personnes et leurs actes) ;
- retrouver tous les actes qui ont permis ou non de rectifier la situation ;
- construire un scénario sur la temporalité des événements qui met en relief les défaillances des organisations ;
- rechercher les améliorations possibles, les actions qui doivent être formalisées, mise en œuvre et évaluées afin de sécuriser le processus de prise en charge du malade et prévenir les erreurs analogues.

Le manuel de la REMED publié par la SFPC propose des outils permettant d'analyser et de formaliser les 4 étapes ci-dessus.

Il existe d'autres méthodes basées sur le retour d'expérience et la méthode PDCA (Plan-Do-Check-Act) pour lutter contre les événements indésirables (CREX, ALARM, etc.). Toutes ces méthodes sont incluses dans la politique de gestion des risques des établissements de santé et exigées au regard des contrats pluriannuels d'objectifs et de moyen (CPOM) et des contrats de bon usage du médicament liant les établissements de santé aux autorités de tutelles.

2.4.3.2 La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est un système de surveillance des médicaments avant, mais surtout après leur mise sur le marché (phase IV ou post-AMM). Elle s'intéresse plus exactement aux effets indésirables des médicaments observés chez les patients dans des conditions réelles d'utilisations, notamment ceux qui n'étaient pas prévisibles, ni observés lors des essais cliniques de phase II et III. En effet, la pharmacovigilance est née des limites des études expérimentales et des essais cliniques, la tolérance des médicaments ne pouvant être réellement connue qu'après leur utilisation à grande échelle dans les conditions usuelles d'emploi (ou lors d'un mésusage), notamment dans les populations à risques (personnes âgées polyopathologiques, nouveau-nés, etc.) (80) (93). Ce système repose sur la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus par tous les professionnels de santé : médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmaciens, déclaration obligatoire et encadrée par des textes réglementaires. Les effets indésirables pouvant être déclarés sont ceux observés dans le cadre d'une utilisation conforme et non-conforme aux indications contenues dans l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage et l'abus, mais également les effets indésirables résultant d'une erreur médicamenteuse. Les entreprises du médicament doivent également mettre en place un système de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments. Elles ont l'obligation de déclarer de manière immédiate les effets indésirables graves des médicaments dont elles assurent la production ; les effets indésirables graves inattendus ou dont l'évolution est observée dans le cadre d'un essai clinique ; et doivent envoyer à l'ANSM un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance appelé PSUR (*Periodic Safety Update Report*). Depuis juin 2011, les patients peuvent également déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé (94).

L'organisation de la pharmacovigilance est basée sur un échelon national, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui centralise toutes les déclarations émises à l'échelon régional

dans les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui sont, pour la plupart, localisés dans des centres hospitaliers universitaires. Selon l'ANSM (94), la pharmacovigilance a pour rôle :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Il existe également une pharmacovigilance au niveau européen, gérée par l'agence européenne du médicament (EMA).

Les CRPV traitent les déclarations grâce à une méthode uniformisée permettant d'établir le lien de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé: il s'agit de l'imputabilité, qui s'envisage de deux façons différentes : l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : chronologique et sémiologique. Ces deux groupes permettent de compléter des tables de décision, qui elles-mêmes permettent de compléter une table finale qui donne le score d'imputabilité intrinsèque avec 5 scores possibles (I0 à I4). L'imputabilité extrinsèque repose sur une connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle permet d'attribuer un score entre B0 (effet notoire) et B3 (effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive) (95).

2.4.4 Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

La iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé est issue de plusieurs facteurs plus ou moins imbriqués les uns les autres. Les causes sont multiples, évitables ou non, imputables au prescripteur, au patient ou à toute personne intervenant dans la prise en charge médicamenteuse. Les conséquences, quant à elles, se traduisent la plupart du temps par un effet indésirable plus ou moins grave pour le patient. Bien que la communauté scientifique se soit intéressée à la iatrogénie médicamenteuse depuis de nombreuses années, les données chiffrées sur sa fréquence et son impact sont finalement peu nombreuses. La polymédication du sujet âgé est, entre autres, un facteur de risque iatrogène. C'est pourquoi il paraît nécessaire de caractériser la consommation pharmaceutique dans cette population.

2.4.4.1 Les consommations médicamenteuses chez le sujet âgé

Depuis une dizaine d'année, plusieurs enquêtes nationales menées par l'IRDES ont permis d'avoir des données de consommation médicamenteuses chez le sujet âgé. Ces enquêtes « Santé et Protection Sociale (ESPS) » se sont intéressées à la consommation des sujets âgés vivants à domicile. En 2000, 67% des personnes âgées de 65 ans et plus ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois vs 35% pour les moins de 65 ans (96). Cette proportion augmente avec l'âge. Les enquêtes ESPS 2002 et 2010, réalisées un jour donné, permettent de comparer le taux de consommateurs de pharmacie (prescrite et non prescrite) entre ces deux périodes. Ce taux est relativement stable dans la tranche d'âge des plus de 65 ans puisqu'il s'élève à 85,6% en 2002 et à 85,4% en 2010. D'après une publication datant de 2002, la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments pour les sujets âgés de plus de 65 ans. Cette consommation augmente avec l'âge, elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans et 4,6 pour les 85 ans et plus (97).

Un sous projet de l'étude PAQUID (Personne Agée Aquitaine), étude prospective sur une cohorte de 3777 sujets âgés de plus de 65 ans vivant à domicile, a porté sur la consommation des médicaments (98). Quatre-vingt neuf pour cent des personnes ont déclaré prendre au moins un médicament par jour. Sur ce total, 49% prenaient entre un et quatre médicaments différents et 40% prenaient plus de cinq médicaments différents par jour. L'analyse globale de la consommation médicamenteuse a montré une augmentation de la prise de médicament lors du suivi pendant 8 ans.

Concernant les consommations médicamenteuses des sujets âgés institutionnalisés, l'enquête EHPA 2007 révèle que les résidents d'EHPAD, de maison de retraite non-EHPAD, des USLD et des foyers logements consomment en moyenne 6,5 médicaments par jour (voie orale seulement). La consommation médicamenteuse journalière s'établit de la façon suivante : 27% des résidents consomment entre 0 et 4 médicaments, 49% en consomment entre 5 et 8 et 24% consomment 9 médicaments ou plus (25).

Au niveau national, les médicaments à visée cardiovasculaire sont les plus prescrits chez les plus de 65 ans. En 2000, 51% des sujets de cette tranche d'âge ont acheté en un mois un médicament cardiovasculaire (96). Dans cette classe médicamenteuse viennent en tête les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, puis les hypolipémiants et anti-athéromateux. La deuxième classe médicamenteuse la plus consommée est celle des psychotropes avec les benzodiazépines en tête. La troisième classe est celle des médicaments à visée gastro-entérologiques.

Toutes les enquêtes ESPS montrent que l'état de santé est le premier déterminant de la consommation pharmaceutique des personnes âgées et que la polyopathie et polymédication sont intimement liées.

2.4.4.2 Impact de la iatrogénie médicamenteuse

Comme nous l'avons observé en 2.4.2.1, les effets indésirables liés à une iatrogénie médicamenteuse peuvent avoir de nombreuses conséquences. Ces effets indésirables sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans (99) et 10 à 20% d'entre eux conduisent à une hospitalisation (100). Une grande part de la iatrogénie médicamenteuse est évitable puisque qu'on estime que 30 à 60% des effets indésirables des médicaments sont évitables (101). Une étude a montré que le taux d'admissions aux urgences lié à un effet indésirable variait de 10% pour les patients ne prenant qu'un seul médicament à 30% pour ceux en prenant plus de cinq (102). Une autre étude donne des résultats du même ordre, puisque sur 190 patients inclus dans un service de post-urgence, une iatrogénie a été mise en évidence chez 29% des sujets, iatrogénie directement responsable de l'hospitalisation chez 17% des sujets (103). D'autre part, la iatrogénie médicamenteuse serait impliquée dans 2 à 12% de la mortalité hospitalière (104). La iatrogénie est considérée comme la 4^{ème} cause de mortalité aux Etats-Unis avec une estimation de plus de 100 000 à 200 000 décès par an (81). Extrapolé à la population française actuelle, la iatrogénie serait responsable de 20 000 à 40 000 décès par an en France. Ces chiffres prennent en compte l'ensemble de la iatrogénie, qu'elle soit médicamenteuse ou non.

L'impact de la iatrogénie est donc important, tant au niveau humain, psychologique qu'au niveau économique. L'impact humain se mesure bien évidemment par le nombre de décès ou incapacités permanentes consécutives à un accident iatrogène médicamenteux. L'impact psychologique se mesure quant à lui avec les conséquences dramatiques du décès d'un proche victime d'une iatrogénie, mais également par la perte de confiance vis-à-vis de la communauté médicale. Enfin, l'impact financier est majeur, représenté par des coûts directs et indirects (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidités et incapacités provisoire ou permanente, etc.). Dans un rapport ministériel datant de 1998 sur la prévention de la iatrogénie évitable (8), les auteurs rapportent que le coût annuel de la morbi-mortalité liée aux effets indésirables des médicaments serait de l'ordre de 76,6 milliards de \$ US, dont 47 milliards seraient dus à l'hospitalisation pour accident thérapeutique ou absence de traitement approprié.

2.4.4.3 *Les facteurs de risque iatrogènes*

Parmi les multiples facteurs de risque iatrogènes, le plus important à prendre en compte est l'âge. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques ayant des conséquences sur l'action des médicaments : les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces derniers sont modifiés avec l'avancée en âge, rendant la population âgée plus vulnérable aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses (cf. 2.3.2). Le risque de survenue d'un effet indésirable médicamenteux est d'environ 15% si le médicament est prescrit après l'âge de 65 ans contre 6% s'il est prescrit avant l'âge de 60 ans (105). Le vieillissement peut également s'accompagner de pathologies chroniques et aiguës, la polyopathie augmentant le risque de survenue d'un accident iatrogène.

Le deuxième facteur de risque est lié au médicament lui-même et aux risques que son utilisation présente chez le sujet âgé. Même si le médicament est avant tout une chance pour le sujet âgé, certains d'entre eux sont considérés comme « à risque » ou « inappropriés » dans cette population (106) (107) (108). Cette problématique, ainsi que les solutions apportées par la littérature et les agences de santé feront l'objet d'une analyse plus complète dans le chapitre suivant. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment en cause dans les accidents iatrogéniques sévères sont les psychotropes (impliqués dans 15 à 60% des effets iatrogènes sévères), les médicaments à visée cardiovasculaire (12 à 28%), les antibiotiques (8 à 16%), les anti-inflammatoires (13 à 15%), les antalgiques (2 à 9%), les antidiabétiques (6 à 10%) et les anticoagulants (1 à 11%) (103) (109) (110) (8). D'autre part, la prise concomitante de plusieurs médicaments, – ou polymédication – phénomène fréquent chez le sujet âgé en raison du caractère parfois polyopathologique de ce dernier, augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'accidents iatrogènes. Lors de l'utilisation de plus de 3 médicaments, les possibilités d'interactions sont complexes et difficilement prévisibles. L'incidence des effets indésirables est directement proportionnelle au nombre de médicaments et se majore avec l'allongement de la durée de prescription (111) (63) : un effet indésirable survient annuellement chez 4% des patients qui prennent 5 médicaments ou moins et chez 54 % de ceux qui prennent plus de 16 médicaments (112). D'autre part, l'effet indésirable est plus grave sur une population gériatrique, gravité directement liée à la fragilité du terrain. Par exemple, une simple hypotension orthostatique due à un traitement antihypertenseur mal équilibré peut provoquer une chute à l'origine d'une fracture et d'une perte d'autonomie. De même, un globe vésical survenu après l'introduction d'un médicament aux propriétés anticholinergiques pourra avoir pour seule traduction clinique un syndrome confusionnel (113).

Il existe également des facteurs de risque liés à une mauvaise utilisation des médicaments par le sujet âgé. Il peut s'agir d'une automédication inappropriée à l'origine d'une interaction médicamenteuse avec le traitement habituel. En effet, l'automédication représente un véritable risque

iatrogène pour le sujet âgé : le danger peut provenir d'un médicament OTC, mais également d'une automédication avec un ancien médicament dont le sujet âgé aurait conservé un reliquat (par exemple, automédication inappropriée avec un ancien antibiotique). D'autre part, il peut s'agir de facteurs interférant avec l'administration des médicaments : réduction des capacités physiques, troubles cognitifs, troubles de la déglutition, baisse de l'acuité visuelle et de l'audition. Il peut également s'agir d'un problème d'observance ou d'adhésion au traitement. Il existe peu d'études sur les défauts d'observance chez le sujet âgé et sur leur impact clinique et économique. Il est cependant clairement démontré que le nombre de médicaments et le nombre de prises quotidiennes influence l'observance. Pour un seul médicament, l'observance moyenne est supérieure à 70% s'il est en une prise quotidienne et chute à 50% s'il est en quatre prises quotidiennes (114). L'âge en soit n'est pas un facteur de mauvaise observance. La polymédication est le plus souvent retrouvée comme un facteur de risque indépendant, tout comme la complexité du traitement, ainsi que certaines pathologies : la dépression, les troubles cognitifs, l'hypertension artérielle (du fait de son caractère asymptomatique). En outre, certaines études montrent qu'une meilleure connaissance du schéma thérapeutique améliorerait l'observance, tandis qu'une meilleure connaissance des effets indésirables pourrait la diminuer.

Un autre facteur de risque de survenue d'une iatrogénie médicamenteuse est lié au prescripteur et à sa prescription. En effet, pour différentes raisons, la prescription peut être inadaptée au sujet âgé malade : prise de risque excessive, négligence ou erreurs thérapeutique, imprudence, méconnaissance des règles de bon usage du médicament dans la population âgée, non respect de l'indication, de la dose, de la durée de traitement, interactions médicamenteuses, effets indésirables communs à deux médicaments et majoration de la toxicité, médicaments inutiles, réévaluation du traitement insuffisante ou inexistante...ou tout simplement aléas thérapeutique (105) (115). La multiplicité des prescripteurs augmente également le risque de survenue d'un effet indésirable : il n'est pas rare qu'un sujet âgé ait plusieurs prescripteurs – généralistes et spécialistes – générant plusieurs prescriptions sans concertation avec *in fine* des traitements incompatibles pour le patient. Enfin, on peut évoquer le lien ville-hôpital. Lorsqu'un patient polymédiqué est hospitalisé, son traitement habituel peut être modifié en fonction de sa pathologie et des médicaments disponibles dans la pharmacie à usage intérieure. A sa sortie d'hôpital et en l'absence d'une concertation autour de l'ordonnance médicamenteuse, la prescription pré-hospitalière initiale peut avoir subi des modifications, notamment des substitutions princeps-génériques, ayant pour conséquences un doublement des prises pour le patient revenu à domicile (116).

Enfin, la iatrogénie médicamenteuse observée chez le sujet âgé peut être imputable à la logique actuelle du développement d'un médicament en France. Les essais cliniques ne permettent actuellement pas de connaître, ou tout du moins sous-estiment le risque iatrogène chez le sujet âgé et le sujet très âgé (117) (118), et ce pour diverses raisons :

- La sous-représentation, voir non représentation des sujets âgés dans les essais cliniques de phase III, encore moins les sujets âgés polyopathologiques et polymédicamentés ;
- L'insuffisance de recueil des effets indésirables ;
- La sélection de sujets sans comorbidités ni traitements concomitants ;
- La rigidité des protocoles fixant la dose, la durée du traitement, favorisant par ailleurs la bonne observance et la monothérapie (ce qui n'est pas du tout à l'image de la réalité clinique) ;
- La brièveté des études et effectifs réduits ne permettant pas de mettre en évidence l'observation de phénomènes relativement rares.

Toutes ces raisons aboutissent à la même conclusion: les résultats des essais cliniques menés par les firmes pharmaceutiques ne sont peu ou pas extrapolables à la population gériatrique. Il paraît indispensable de mener des essais thérapeutiques contrôlés randomisés sur une population gériatrique. Une étude révèle que 96,8% des gériatres jugent ces études scientifiquement indispensables (119), même si cela pose de nombreux problèmes d'ordres éthiques notamment sur l'inclusion des patients atteints de démence et des sujets âgés fragiles, et méthodologique (critères d'inclusion et d'évaluation différents que sur une population « jeune »).

2.4.4.4 Les signes évocateurs d'une iatrogénie et les effets indésirables fréquemment rencontrés

La symptomatologie d'un accident médicamenteux peut être franche et tout à fait évocatrice, comme par exemple une hémorragie digestive liée aux antivitamines K, un coma lié à un sulfamide hypoglycémiant ou une constipation liée à la prise d'un opiacé fort. Mais la présentation clinique des accidents iatrogènes est souvent atypique et frustrante chez le sujet âgé (113) (60). Selon les données de la littérature on peut suspecter une iatrogénie dans les cas suivants (liste non exhaustive):

- **Un trouble de l'équilibre, un malaise ou une chute** : de nombreux médicaments peuvent être impliqués dans la survenue d'une chute chez le sujet âgé. La littérature est assez univoque et consensuelle sur une classe de médicament particulièrement impliquée, celle des psychotropes, particulièrement consommés par les sujets âgés. La consommation de certains psychotropes multiplie par 2 ou 3 le risque de chute selon les études (120) (121). Les benzodiazépines à longue demi-vie, les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine augmentent le risque de chute via des mécanismes de sédation, d'effet myorelaxant, d'hypotonie, d'hypotension orthostatique, d'altération de la vigilance ou d'hyponatrémie. D'autres classes médicamenteuses sont également incriminées : les antihypertenseurs, les molécules chronotropes négatives (bétabloquant, digoxine, amiodarone), les anti-angineux, les antiparkinsoniens et les sulfamides hypoglycémiants.

- **Un trouble neuropsychiatrique**
 - Confusion mentale : on retrouve à nouveau les psychotropes, mais également les molécules aux propriétés anticholinergiques, les antiparkinsoniens ou la cimétidine. La base Thériaque® répertorie 48 classes médicamenteuses présentant un risque de provoquer une confusion mentale.
 - Hallucination et délire : des médicaments d'utilisation courante chez le sujet âgé peuvent être impliqués, notamment le tramadol, le citalopram, les fluoroquinolones, les anticholinergiques et les antiulcéreux, y compris les inhibiteurs de la pompe à proton (122). La base Thériaque® répertorie 26 classes médicamenteuses présentant un risque de provoquer des hallucinations.
 - Dépression : les médicaments impliqués sont les médicaments du système nerveux central, les antagonistes calciques, les bêtabloquants non sélectifs, les corticoïdes, etc. La base Thériaque® répertorie 34 classes médicamenteuses présentant un risque de provoquer une dépression
 - Troubles cognitifs : certains médicaments sont responsables de trouble cognitif ou aggravent un trouble cognitif déjà préexistant. Ainsi, les antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines hypnotiques et les neuroleptiques peuvent générer respectivement un déficit des capacités de rappel immédiat, une amnésie antérograde ou une aggravation d'un syndrome démentiel.

- **Une altération de l'état général, une anorexie ou des troubles digestifs** : les AINS ou les digitaliques peuvent être responsables de troubles digestifs. Mais établir une liste de tous les médicaments impliqués dans des troubles digestifs paraît difficile.

Le tableau 9 résume les principaux effets indésirables ou symptômes pouvant évoquer une iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé, ainsi que les médicaments fréquemment impliqués

Effet indésirable ou symptôme pouvant évoquer une iatrogénie chez le sujet âgé	Médicaments fréquemment impliqués
Hypotension, notamment hypotension posturale	Antihypertenseurs, dérivés nitrés, antidépresseurs, les neuroleptiques, antalgiques opioïdes
Troubles du métabolisme hydro-électrolytique	Diurétiques, IEC, ARA II, corticoïdes, laxatifs
Insuffisance rénale fonctionnelle ou organique	Diurétiques, AINS, IEC, ARA II, aminosides, produits de contraste
Troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque	Digitaliques, bêtabloquants, anti-arythmiques, inhibiteurs calciques, médicaments responsables de troubles électrolytiques

Effet indésirable ou symptôme pouvant évoquer une iatrogénie chez le sujet âgé	Médicaments fréquemment impliqués
Troubles neuropsychiques (trouble de la vigilance, confusion, démence, crise comitiale)	Anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, antiparkinsoniens, opioïdes, antihypertenseurs centraux, AINS, corticoïdes, quinolones, théophylline, antihistaminiques H2, anticholinergiques, association de psychotropes
Accidents hémorragiques	Anticoagulants, plus ou moins en association avec des inducteurs enzymatiques, antiagrégants plaquettaires, AINS
Hypoglycémies	Insuline ou sulfamides hypoglycémiantes
Ulcérations gastroduodénales	AINS
Symptômes atropiniques (rétention urinaire, constipation, hypertension oculaire, trouble de l'accommodation, confusion)	Anticholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, disopyramide,...)
Dysthyroïdies	Amiodarone

Tableau 9 : Effet indésirable ou symptôme pouvant évoquer une iatrogénie chez le sujet âgé et médicaments fréquemment impliqués

2.4.4.5 La prévention de la iatrogénie médicamenteuse

La prévention de la iatrogénie médicamenteuse est un problème extrêmement complexe qui mérite d'être traité sous différents aspects. Ce chapitre a pour objectif de faire une revue des différents outils, méthodes et pratiques permettant de limiter la survenue d'accidents iatrogéniques prévisibles et connus chez le sujet âgé.

2.4.4.5.1 La prescription chez le sujet âgé, un acte à risque

La prescription est une composante fondamentale dans la prise en charge des différentes pathologies et syndromes du sujet âgé. Elle n'est pourtant pas dénuée de risques dans cette population particulièrement vulnérable et exposée aux effets indésirables médicamenteux. Comme nous l'avons vu au travers des précédents chapitres, les effets indésirables sont responsables d'une morbi-mortalité significative chez le sujet âgé, entraînent une augmentation de la consommation de soins ambulatoires et hospitaliers et par la même, une augmentation des dépenses de santé. De nombreuses études montrent que les risques d'une prescription médicamenteuse sont majorés après 65 ans (100) (107) (108) (81) (123). Le prescripteur est parfois démuné lors de la prescription d'un médicament chez un sujet âgé, voir très âgé. Les bénéfices des médicaments chez le sujet âgé sont connus, de grandes

classes médicamenteuses comme les antihypertenseurs permettent d'allonger la survie et de diminuer la morbi-mortalité. Les risques en revanche sont moins bien évalués chez le sujet âgé - notamment avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché - et sont connus au fur et à mesure de l'utilisation du médicament en pratique courante.

Selon Legrain et al. (124) (113) , il existe trois situations où la prescription chez le sujet âgé n'est pas adaptée : l'excès de traitement (« overuse »), la prescription inappropriée (« misuse ») et l'insuffisance de traitement (« underuse »).

Un excès de traitement survient lorsque des médicaments sont prescrits en l'absence d'indication ou lorsque les médicaments prescrits n'ont pas un service médical rendu (SMR) suffisant, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas prouvé leur efficacité. Dans une étude réalisée auprès du régime des salariés indépendants datant de 2003, environ 10% des médicaments prescrits chez les 60 ans et plus ont un SMR insuffisant (125). Une étude de l'IRDES montre également qu'environ 40% des prescriptions réalisées chez les plus de 80 ans contiennent au moins un médicament à SMR insuffisant (126). Les médicaments impliqués sont principalement ceux traitant les affections veineuses, des artères et cérébro-vasculaires, les affections des voies respiratoires (rhinites, bronchites) et des voies digestives (diarrhées). L'excès de traitement se traduit également par la mise en place d'un traitement sans ou en dehors d'une indication ou par des médicaments prescrits dans un contexte diagnostique spécifique et qui ne sont jamais arrêtés par la suite. Un premier exemple pouvant résumer cette situation est celui de la consommation de psychotropes, notamment de benzodiazépines chez le sujet âgé. La Haute Autorité de Santé s'est penchée sur ce sujet depuis 2006 et montre par une étude de la littérature que 27% des plus de 65 ans sont exposés de manière chronique aux benzodiazépines et aux médicaments apparentés. La durée moyenne d'exposition est de 7 mois alors que la prescription maximale recommandée est de 30 jours. Un deuxième exemple est celui de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets âgés, qui sont parfois prescrits en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché, notamment en cas de simples symptômes digestifs hauts, ou parfois prolongés inutilement après une pathologie ulcéreuse gastroduodénale (127) (124). Cette situation d'excès de traitement démontre l'importance de prescrire dans une démarche diagnostique précise et de réévaluer régulièrement la pertinence de chaque traitement.

L'insuffisance de traitement est définie comme l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. D'après Legrain et al. , les pathologies insuffisamment traitées ou sous-traitées sont les suivantes (liste non exhaustive) :

- L'hypertension artérielle systolique, au-delà de 160 mmHg avec une insuffisance de prescription de bi ou trithérapie
- L'insuffisance coronaire avec une sous prescription de bêtabloquant et d'antiplaquettaires
- L'insuffisance cardiaque et la sous utilisation des IEC

- La dépression du sujet âgé
- L'ostéoporose et la sous utilisation du calcium et de la vitamine D

La prévalence de l'excès et de l'insuffisance de traitement a été évaluée dans une étude en 2011 sur des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de cours séjour gériatrique (128), avec les résultats suivants : 77% des patients sont en situation d'excès de traitement, les molécules impliquées étant les benzodiazépines, les neuroleptiques, les inhibiteurs de la pompe à proton et des médicaments à visée cardiovasculaire avec des indications non justifiées pour la spironolactone, les IEC, les dérivés nitrés, les vasodilatateurs périphériques, l'aspirine ou le clopidogrel. D'autre part, 64,5% des patients sont en situation d'insuffisance de traitement, avec comme molécules sous-prescrites la vitamine D, les traitements de l'ostéoporose fracturaire, les antidépresseurs, les antiplaquettaires et les AVK.

Enfin, depuis les années 1990, le concept de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé a vu le jour aux Etats-Unis et au Canada. Un médicament potentiellement inapproprié est défini comme un médicament ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques plus sûres. Cette définition a servi au développement de critères explicites dans le but d'évaluer la qualité de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.

2.4.4.5.2 Les médicaments inappropriés chez le sujet âgé

C'est en 1991 aux Etats-Unis que Beers et al. (129) a élaboré à partir du consensus de 13 experts, une liste de 30 médicaments ou classes médicamenteuses afin d'identifier et évaluer l'utilisation de ces médicaments considérés comme inapproprié chez le sujet âgé, fragile, résidant en maison de retraite et en l'absence de données cliniques et d'indications. En 1997, devant l'évolution des connaissances sur les effets indésirables médicamenteux et l'apparition de nouvelles molécules sur le marché, de nouveaux critères ont été élaborés par Beers (130). Ces critères ont été construits à partir des anciens en y incluant de nouveaux éléments dont la gravité des effets indésirables pour chaque critère, mais également de nouveaux critères quand une information clinique sur le diagnostic est disponible. Pour mettre à jour ces critères, Beers s'est appuyé sur les données de la littérature concernant les médicaments ayant un profil d'effet indésirable défavorable chez le sujet âgé et/ou une efficacité douteuse et/ou dont la dose/durée/fréquence paraît inappropriée. Il a soumis ces critères à un panel de 6 experts pour obtenir un consensus, consensus obtenu à partir d'une méthode Delphi. La nouvelle liste comprenait 28 médicaments ou classes médicamenteuses et était applicable à toutes personnes de 65 ans et plus. Les critères de Beers ont à nouveau été actualisés en 2003 (107) selon la même méthode et la consultation de 12 experts. La liste finale contient 48 médicaments ou classes médicamenteuses et 20 situations cliniques. Des médicaments ont été ajoutés par rapport à 1997

(nitrofurantoïne, dosaxozine ou amiodarone) et une quinzaine a été retirée. La dernière actualisation date de 2012 (108) et a subi quelques modifications notables. Tout d'abord, ce travail a été réalisé avec le support de l'*American geriatrics society* avec l'objectif suivant : actualiser les critères de Beers précédents en utilisant une revue systématique exhaustive de la littérature et évaluer le niveau de preuve et la force de chaque critère. C'est la méthode Delphi qui a été utilisée avec un panel de 11 experts. Trois groupes de médicaments potentiellement inappropriés se trouvent dans cette liste (au lieu de deux en 2003) : les médicaments à éviter chez le sujet âgé ; les médicaments considérés comme inappropriés dans certaines situations cliniques, pathologies ou syndromes ; et les médicaments qui doivent être utilisés avec précaution chez le sujet âgé. Cette nouvelle liste compte 53 médicaments ou classe médicamenteuses. Au fil des années, les différentes listes de Beers ont essuyé de nombreuses critiques notamment sur le fait que dans certaines situations particulières, un médicament considéré comme inapproprié chez le sujet âgé peut pourtant présenter le meilleur bénéfice/risque et qu'il n'est pas logique de proscrire son utilisation (par exemple, les antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neurogènes). Ces critiques ont toutefois été partiellement prises en compte dans la liste révisée en 2012 en y incluant plus de contexte clinique.

Depuis une quinzaine d'année, d'autres pays et auteurs se sont penchés sur la problématique des médicaments inappropriés chez le sujet âgé. En 2001, Zhan et al. (131) ont réalisé une liste de médicaments inappropriés à partir des critères 1991 et 1997 de Beers, en y incluant une considération clinique dans l'utilisation de cette liste. Ainsi, 33 médicaments ont été classés en trois catégories : « toujours à éviter » ; « rarement appropriés » et « parfois indiqués mais mal utilisés ». Au Canada, d'autres critères explicites à propos des médicaments potentiellement inappropriés ont été élaborés par McLeod et al. (132), à partir d'un consensus d'experts. La liste finale contient 39 critères répartis en quatre catégories : médicaments du système cardiovasculaire, psychotropes, antalgiques et autres médicaments.

L'utilisation des médicaments inappropriés se trouvant dans les différentes listes de Beers a été évaluée dans de nombreuses études européennes. Une thèse datant de 2007, rédigée par ML Laroche et intitulée « le risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés », regroupe une majorité de ces études et en fait l'analyse. En voici un résumé dans le Tableau 10 :

		Beers 1991	Beers 1997	Beers 2003
Prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié	<i>Patients à domicile</i>	13,5% (Norvège)	De 12,5% (Finlande) à 38,7% (France)	De 18% à 38,5% (Espagne)
	<i>Patients hospitalisés</i>	ND	14,6% (Espagne)	De 13,3% (suisse) à 28,6% (Espagne)
Médicaments les plus prescrits		ND	amitriptyline	Benzodiazépines à longue demi-vie, digoxine, ticlopidine, amiodarone
Remarques		Taux de consommation plus élevé chez les femmes et les plus de 80 ans.	Facteurs de risque mis en évidence: polymédication, sexe féminin, état de santé aggravé et l'âge	Augmentation de la prévalence due à l'introduction de nouveaux médicaments

Tableau 10: Prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié dans les pays européens selon une revue de la littérature réalisée par Laroche dans sa thèse d'exercice

D'autre part, en France, à partir de la cohorte 3C qui a recruté 9294 sujets vivants à domicile en 1999 dans 3 villes françaises, la prévalence de la consommation de médicaments inappropriés a été évaluée (133). Près de 40% des sujets utilisaient au moins un médicament inapproprié : 9,6% des patients consommaient une benzodiazépine à longue demi-vie et 6,4% des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

La majorité des auteurs de publication européennes s'accordent à dire que l'emploi des listes américaines n'est pas satisfaisant pour estimer la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés en Europe. De plus, il est difficile de comparer les études pour les raisons suivantes : tous les pays n'ont pas les mêmes accès et les mêmes autorisations sur les médicaments, ce qui nécessite d'adapter les listes à chaque pays. Devant cette problématique, Laroche et al. a décidé d'élaborer une liste adaptée à la pratique française de médicaments potentiellement inappropriés (106), fondée sur un consensus d'experts en s'appuyant sur la méthode Delphi à deux tours, et proposant des alternatives médicamenteuses (ce que ne proposent pas les listes étrangères existantes). Cette liste française contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriées. Vingt-cinq critères correspondent un rapport bénéfice/risque défavorable, un critère à une efficacité discutable et 8 critères à un rapport bénéfice/risque défavorable et à une efficacité discutable. Elle s'adresse aux sujets âgés de 75 ans et plus. Selon Laroche et al., il s'agit « d'un outil épidémiologique, constituant à ce titre un indicateur de qualité de la prescription en gériatrie ».

2.4.4.5.3 Les autres outils et recommandations destinés à prévenir la iatrogénie

Les listes de médicaments potentiellement inappropriés constituent un premier outil permettant d'alerter et de sensibiliser le prescripteur et le pharmacien sur la possibilité pour un médicament d'avoir des effets délétères sur le sujet âgé. Ces listes, loin d'être idéales, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur la réduction des effets indésirables et sont, mise à part la liste de Laroche et al., inadaptées à la pratique française. De plus, les critères de ces listes ne prennent pas en compte les interactions, les omissions et les associations de médicaments de même classe. En 2010, une équipe irlandaise a mis au point deux outils complémentaires (134): les critères STOPP & START. Le critère STOPP signifie "*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*", le critère START signifie "*Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*". Réalisés à partir d'une méthode Delphi, ces outils se composent de critères organisés par systèmes physiologiques considérant à la fois les médicaments inappropriés, les interactions entre les médicaments et les co-morbidités (65 critères STOPP), mais également la non-prescription de médicaments considérés comme appropriés (22 critères START). L'ensemble de ces outils a été traduit et adapté à la pratique française par Lang et al. (135). Voici un exemple de critère STOPP, « Un diurétique thiazidique chez un patient atteint de goutte (risque de crise de goutte) » ; et un exemple de critère START, « Metformine en présence d'un diabète de type 2 avec ou sans syndrome métabolique (en l'absence d'insuffisance rénale) ». Selon Lang et al., les critères STOPP correspondent aux traitements les plus prescrits en gériatrie et sont « plus adéquats pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés que les listes de Beers ». Les auteurs soulignent cependant qu'il s'agit d'outils de dépistage ne pouvant pas être considérés comme un guide thérapeutique et n'apportant pas de solutions alternatives comme le fait la liste de Laroche et al.

Depuis une dizaine de santé, les agences de santé françaises se sont saisies du sujet de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. En 2005, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié un guide de bon usage intitulé « Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse du sujet âgé » (115) qui reprend les principaux facteurs de risque iatrogène à prendre en compte et émet des recommandations générales à l'intention des médecins et des pharmaciens. Ce guide contient également des recommandations spécifiques sur des classes médicamenteuses utilisées dans les principales pathologies du sujet âgé ainsi que celles pour lesquelles le risque d'effet indésirable augmente lorsqu'il y a accumulation des facteurs de risque. Huit classes médicamenteuses sont ainsi ciblées :

- Les médicaments du système cardio-vasculaire
- Les anticoagulants
- Les psychotropes
- Les AINS

- Les antidiabétiques
- Les anti-infectieux
- Les statines
- Les médicaments utilisés dans la démence

D'autre part, la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé fait l'objet d'un programme pilote de la Haute Autorité de Santé depuis 2005. Ce programme pilote propose des programmes d'évaluation et d'amélioration des pratiques, des Indicateurs de Pratique Clinique (IPC) et « d'Alerte-Maitrise-Iatrogénie (AMI) », des messages clés, arbres décisionnels et mémos ainsi que des fiches destinées aux patients. Un des éléments clés de ce programme pilote repose d'une part sur les principes de prescriptions « overuse », « underuse » et « misuse » décrit en 2.4.4.5.1, et d'autre part sur le « réflexe iatrogénique ». Selon ce programme, la prescription chez le sujet âgé se construit en 4 étapes :

- Hiérarchiser avec la personne âgée les pathologies à traiter ;
- Définir les modalités de suivi avec l'adhésion du malade ;
- Rédiger l'ordonnance ;
- Réaliser le suivi prévu et ajuster le traitement.

Le réflexe iatrogénique consiste à évoquer « à chaud » une cause iatrogénique médicamenteuse devant tout nouveau symptôme en estimant l'imputabilité (chronologie de survenue, signe clinique évocateur, événement intercurrent favorisant). Le document de référence élaboré dans le cadre du programme pilote (136) donne également des conseils pour fixer des modalités de suivi de l'efficacité et de la tolérance des traitements avant de rédiger la prescription et des modalités de révision du traitement « à froid » en deux parties : la consultation spécifique aboutissant à une liste hiérarchisée des pathologies à traiter et la revue de l'ordonnance aboutissant à la liste des médicaments à prescrire. Le programme pilote propose également une évaluation des pratiques professionnelles sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé constituée d'un questionnaire en 13 items (137).

Enfin, le programme pilote a mis au point en 2012 deux outils :

- Un outil d'analyse de la qualité des pratiques (Indicateurs de Pratique Clinique - IPC) permettant de mettre en œuvre les recommandations et processus organisationnels qui contribuent directement aux résultats cliniques
- Des indicateurs de pratique clinique Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie (AMI) permettant de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre les actions d'amélioration (Maîtrise)

Ainsi, 11 IPC-AMI ont été réalisés en 2012 : cinq pour prévenir la iatrogénie des psychotropes chez le sujet âgé (neuroleptiques chez le malade Alzheimer, coprescriptions de psychotropes,

benzodiazépines à demi-vie longue, chutes, etc.) et six pour prévenir la iatrogénie des médicaments cardiovasculaire chez le sujet âgé.

Récemment, l'Académie Nationale de Médecine a rédigé un communiqué (138) destiné d'une part aux pouvoirs publics et institutions concernées et d'autre part aux différents prescripteurs. Ce communiqué, intitulé « La prescription des médicaments chez la personne âgée », place le concept de « prescription médicamenteuse inappropriée » au même niveau que les concepts classiques de « médicaments déconseillés » et de « médicaments contre-indiqués ». L'académie recommande une meilleure formation sur les référentiels de bon usage des médicaments chez la personne âgée pour les étudiants en médecine et pharmacie ainsi que pour les professionnels de santé dans le cadre du Développement Professionnel Continu ; une liste nationale de médicaments potentiellement inadaptés aux personnes âgées ; des essais thérapeutiques et une pharmacovigilance comportant des sujets âgés ; des formes galéniques adaptées ; une présentation plus claire des notices des médicaments ; ainsi que d'autres recommandations destinées aux prescripteurs.

2.4.5 La prise en charge médicamenteuse en EHPAD

Les EHPAD accueillent une population âgée dont la grande majorité est polypathologique et polymédicamentée. En effet, l'enquête EHPA 2007 (25) montre que 76% des résidents d'EHPAD souffrent d'une affection cardiovasculaire et que 87% souffrent d'une affection neuropsychiatrique (dont 42% de syndrome démentiel). Selon cette enquête, la quasi-totalité des résidents est polypathologique puisqu'un résident cumule 6 pathologies en moyenne. Cette polypathologie est associée à une polymédication, un résident consommant en moyenne 6,5 médicaments par jour (49% des résidents consomment entre 5 et 8 médicaments et 24% plus de 9 médicaments par jour). La population âgée en EHPAD comporte donc de nombreux risques de survenue d'événements indésirables médicamenteux, ces risques étant imputables :

- au sujet âgé lui-même (polypathologie, modification des paramètres pharmacologiques liés à l'âge, mésusage du médicament, mauvaise observance, etc.) ;
- au médicament (effets indésirables, interactions, caractère inapproprié du médicament chez le sujet âgé) ;
- aux pratiques et à l'organisation du circuit du médicament en EHPAD (écrasement des comprimés, ouverture des gélules, mélange des médicaments dans un même diluant, glissement de tache, etc.).

2.4.5.1 Le circuit du médicament en EHPAD

Le circuit du médicament en EHPAD est complexe, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce circuit est dépendant du statut de l'EHPAD et de la présence ou non d'une Pharmacie à Usage Intérieur. Ensuite, le résident a réglementairement le libre choix de son prescripteur et de son pharmacien, ce qui démultiplie les chemins - donc les risques - pour arriver jusqu'à l'administration effective du médicament. La figure 5 présente de manière schématique le circuit du médicament en EHPAD et les différents acteurs dont il dépend.

La culture de la qualité et la gestion du risque médicamenteux a été imposée peu à peu au secteur sanitaire (établissements de santé, hospitalisation à domicile) par la réglementation, notamment au travers du Contrat de Bon Usage du Médicament (CBUM), du Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) intégrant les obligations réglementaires du décret du 30 août 2010 sur la politique du médicament et de l'arrêté du 6 avril 2011 sur le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse. La sécurisation du circuit du médicament et la gestion des risques qui y sont liés sont devenus en quelques années une priorité pour les établissements et les tutelles. Le secteur médico-social est exclu de cette réglementation (pas de CBUM ni de CPOM). La population âgée accueillie dans les EHPAD souffre, en général, de pathologies chroniques stabilisées tandis que

celle se trouvant dans un service hospitalier l'est pour la prise en charge d'un événement aigu. Cette différence suffit-elle à elle seule à justifier la différence d'exigences réglementaires entre les domaines sanitaire et médico-sociaux ? Toutefois, la politique et la qualité de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD existe et est définie dans les objectifs de la convention tripartite et éventuellement dans la convention pharmaceutique, qui n'a pour le moment pas d'existence réglementaire. Cette politique est discutée et arrêtée en commission de coordination gériatrique. Il existe également une politique régionale de gestion du risque en EHPAD ainsi que des inspections effectuées par les inspecteurs des Agence Régionale de Santé (ARS). En Basse-Normandie, les thèmes prioritaires de gestion du risque en EHPAD sont définis conjointement et annuellement par l'Assurance Maladie et ARS. Le thème retenu en 2011 portait sur la dénutrition et la iatrogénie médicamenteuse, celui de 2012 sur les traitements psychotropes, notamment les neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer.

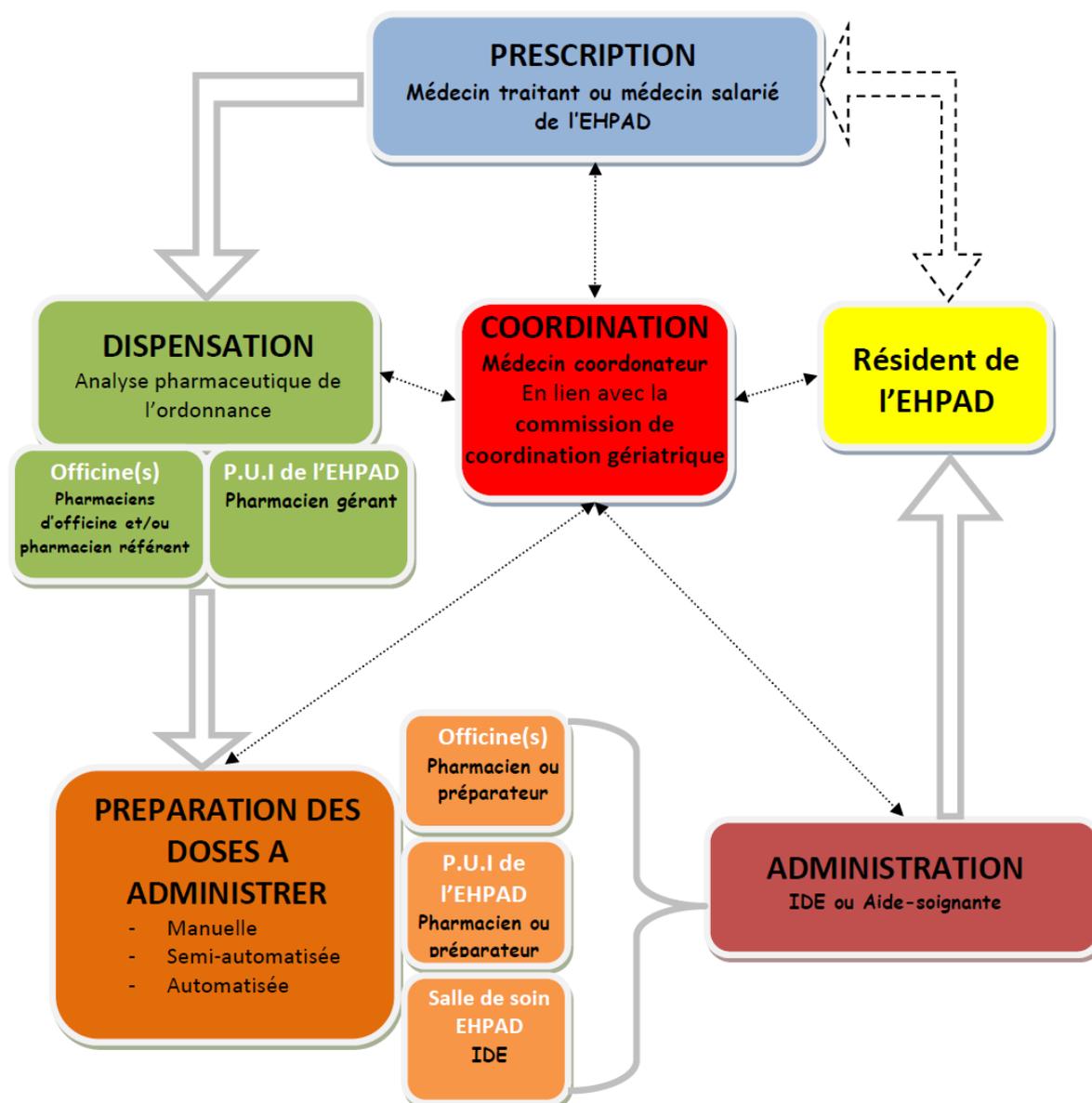


Figure 5: Circuit du médicament en EHPAD

2.4.5.1.1 La prescription

La prescription émane le plus souvent du médecin traitant désigné par le résident et chargé de son suivi médical. Elle peut également provenir de médecins spécialistes libéraux, de praticiens hospitaliers ou d'autres généralistes. Le médecin coordonnateur réalise des prescriptions uniquement en cas de situation d'urgence ou de risques vitaux.

La prescription doit être lisible et doit comporter tous les éléments exigés par la réglementation : identification du prescripteur, date, nom du résident, taille, poids et résultats biologiques si nécessaire (clairance rénale notamment). Les médicaments doivent être prescrits en DCI dans la mesure du possible, avec leur dosage, leur posologie, leur rythme et moment d'administration, la durée de traitement et le caractère renouvelable ou non. La prescription doit être signée et l'espace libre doit être rendu inutilisable. S'il s'agit d'un stupéfiant ou d'un médicament d'exception, le prescripteur doit utiliser un support de prescription dédié et respecter les règles de prescription de ces substances.

Les risques liés à l'acte de prescription ont été abordés dans la partie 2.4.4.5. Il convient cependant de souligner que la prescription est l'étape où le risque d'erreur est le plus élevé. En effet, deux études conduites en milieu hospitalier (139) (140) montrent que 37% à 56% des erreurs médicamenteuses sont liées à la prescription.

Plusieurs pistes d'amélioration sécurisent la prescription en EHPAD, notamment l'informatisation, qui garantit une meilleure traçabilité des traitements prescrits et permet, *via* un logiciel métier, d'alerter le prescripteur en cas d'interactions pharmacologiques entre les différents médicaments. Cependant, l'informatisation induit également des risques iatrogènes qu'il ne faut pas ignorer. En effet, plusieurs études réalisées en milieu hospitalier ont montré que l'informatisation était susceptible de générer des erreurs médicamenteuses qui n'auraient jamais eu lieu avec une prescription traditionnelle manuscrite (141). Les quatre causes principales d'erreurs sont dues à des facteurs humains et techniques :

- une mauvaise formation au logiciel métier ;
- un mauvais paramétrage du logiciel (unités, doses, etc.) ;
- une mauvaise ergonomie du logiciel métier ;
- une fausse sensation de sécurité.

En outre l'informatisation de la prescription en EHPAD ne sera efficace que sous deux conditions :

- l'adhésion de l'ensemble des médecins traitants intervenant dans l'EHPAD au logiciel métier ;

- l'absence de retranscription par une personne tierce sur le logiciel métier du traitement prescrit par le médecin sur une ordonnance papier ou un support unique (6% à 18% des erreurs médicamenteuses sont liées à la retranscription (139) (140)).

On peut également évoquer comme piste d'amélioration une meilleure formation des médecins traitants aux bonnes pratiques de prescription en gériatrie (138), notamment la prescription de traitements dont la galénique est adaptée si le résident présente des troubles de la déglutition (si cette forme galénique existe pour le médicament prescrit). Les bonnes pratiques gériatriques doivent être discutées et établies en commission de coordination gériatrique. Rappelons également qu'une liste de médicaments à utiliser préférentiellement en EHPAD doit être élaborée au sein de cette même commission, en collaboration avec les médecins traitants des résidents et le ou les pharmaciens (pharmacien référent s'il existe).

Chaque prescription réalisée pour un résident d'EHPAD doit en outre suivre les recommandations des agences de santé citées précédemment. Le caractère approprié ou non de chaque médicament prescrit doit être évalué systématiquement, pour chaque résident et à chaque visite ou consultation.

2.4.5.1.2 Approvisionnement, fourniture et dispensation

L'approvisionnement des EHPAD en produits de santé peut se faire de cinq façons :

- *via* une ou des pharmacie(s) d'officine(s) ;
- *via* une PUI d'un établissement de santé publique (centre hospitalier) si l'EHPAD est rattaché à cet établissement ;
- *via* une PUI située au sein de l'EHPAD ;
- *via* une PUI issue d'un groupement de coopération sanitaire entre au moins un établissement de santé publique et un ou plusieurs EHPAD ;
- *via* une PUI issue d'un groupement de coopération sociale et médico-sociale entre plusieurs EHPAD (depuis le 1^{er} janvier 2013).

Le choix de l'approvisionnement revient au directeur de l'EHPAD qui doit prendre en compte la taille et le financement de son établissement, sa situation géographique et le libre choix du résident. Chaque mode d'approvisionnement possède ses propres avantages et inconvénients. Par exemple, l'approvisionnement *via* une PUI située dans l'EHPAD permet de bénéficier de meilleurs tarifs d'achat des médicaments en participant à un groupement d'achat régional, mais le coût d'un poste de pharmacien n'est pas négligeable sur les structures de petite taille.

En 2009, environ trois EHPAD sur quatre n'avaient pas de PUI et s'approvisionnaient auprès d'une ou de plusieurs pharmacies d'officine (44). Les médicaments prescrits aux résidents sont facturés à la sécurité sociale et le pharmacien réalise l'acte de dispensation nominative comme pour tout autre assuré. Le rôle et les fonctions du pharmacien au sein d'un EHPAD ont été décrits précédemment.

Il existe plusieurs situations concernant la délivrance et la livraison des médicaments:

- Les médicaments sont délivrés par l'officine dans leur conditionnement d'origine et livrés à l'EHPAD dans un sachet nominatif par résident. Dans ce cas, c'est le plus souvent l'infirmière qui prépare les doses à administrer en salle de soin dans des piluliers en distinguant les doses du matin, du midi, du soir et du coucher.
- Les médicaments sont délivrés par l'officine en doses prêtes à administrer. C'est le pharmacien d'officine ou le préparateur (sous la responsabilité du pharmacien) qui prépare les doses à administrer. Cette préparation peut se faire manuellement ou par l'intermédiaire d'un automate.

La livraison des médicaments peut être assurée par le pharmacien ou tout autre membre de son personnel, ou par un prestataire. Le mode de livraison des médicaments doit garantir le respect des règles d'hygiène, la bonne conservation des médicaments et la confidentialité.

Dans les EHPAD dotées d'une PUI ou rattachées à un centre hospitalier, les médicaments sont préparés la plupart du temps par un préparateur en pharmacie (sous la responsabilité d'un pharmacien) et délivrés en doses prêtes à administrer conditionnées en piluliers.

La détention des médicaments au sein d'un EHPAD doit suivre quelques règles fondamentales. Les médicaments doivent être détenus dans des rangements sécurisés (armoire, local, etc.). Les conditions de détention doivent garantir le maintien des informations indispensables à la traçabilité du résident (nom et prénom à minima, éventuellement date de naissance et photo du résident) et à celle des médicaments (nom du médicament, dosage, numéro de lot, date de péremption).

Enfin, les EHPAD sont autorisés à détenir une dotation de médicaments pour besoins urgents. En effet, le fonctionnement actuel du circuit du médicament en EHPAD ne permet pas d'assurer un service permanent (sauf dans de très rares cas), notamment dans le cas de prescriptions en urgence. C'est pour cette raison qu'une dotation de médicaments dont la composition quantitative et qualitative est établie par le médecin coordonateur en collaboration avec le pharmacien référent et les médecins prescripteurs, afin de répondre aux besoins urgents.

L'acte de dispensation, qui pour rappel comprend l'analyse pharmaceutique, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires

au bon usage du médicament, n'est pas épargné par le risque d'erreur. Deux études montrent que 4% à 22% des erreurs médicamenteuses sont liées à l'acte de dispensation (139) (140).

2.4.5.1.3 La préparation des doses à administrer (PDA)

La PDA intervient après la délivrance des médicaments par le pharmacien et concerne majoritairement la préparation des médicaments sous forme sèche. Elle est considérée comme étant l'ensemble des opérations nécessaires à la préparation individuelle d'un traitement prescrit en vue de son administration à un patient donné. Selon le mode de fonctionnement et d'approvisionnement de l'EHPAD, elle est réalisée soit par le pharmacien (ou le préparateur sous sa responsabilité), soit par l'infirmière. C'est une activité fastidieuse et chronophage qui nécessite de déconditionner, de déblistérer ou de découper le blister issu du conditionnement d'origine. Cette pratique est obligatoire dans la mesure où un nombre insuffisant de spécialités pharmaceutiques est conditionné en présentation unitaire, mais également car certaines prescriptions imposent le fractionnement de l'unité de prise (1/4 ou 1/2 comprimé). Lorsque la PDA est réalisée par le pharmacien d'officine, celui-ci doit théoriquement être rémunéré par l'EHPAD pour cette activité. En pratique, en dehors de l'expérimentation sur la réintégration des médicaments dans le forfait soins des EHPAD, les pharmaciens ne sont pas rémunérés pour l'activité de PDA.

Concrètement, qu'elle soit réalisée par une officine ou par le personnel de l'EHPAD, la PDA consiste à préparer des piluliers, des sachets ou des plaquettes thermosoudées pour 1, 7, 14 ou 28 jours, de façon manuelle ou automatisée, avec ou non des opérations de déconditionnement, de reconditionnement ou de surconditionnement. La PDA peut être associée à un logiciel permettant la traçabilité de cette opération, ceci garantissant une certaine sécurité et facilitant les éventuelles opérations de retraits ou de rappels de lots.

De nombreux industriels proposent des systèmes automatisés ou semi-automatisés permettant la PDA. Ces automates sont onéreux et nécessitent un investissement de la part des pharmaciens d'officine.

La PDA offre de nombreux avantages, mais également des inconvénients que nous allons essayer de lister :

- Avantages
 - Les procédés manuels, semi-automatisés ou automatisés permettent de sécuriser le circuit du médicament en assurant une traçabilité des médicaments à administrer tout au long de l'opération (nom du médicament, dosage, posologie, numéro de lot, date de péremption, rythme de prise, date, nom et date de naissance du résident, etc.). Ceci

permet en théorie de diminuer l'incidence des erreurs médicamenteuses liées à cette étape.

- La PDA réalisée par une officine génère un gain de temps infirmier pour les EHPAD. Ce temps infirmier peut être réinvesti dans la prise en charge du résident.
- Inconvénients
 - Malgré l'existence de logiciels de traçabilité, le risque d'erreur de manipulation et de dispensation de la part du pharmacien ou du préparateur n'est pas négligeable.
 - Le déconditionnement nécessite de sortir le produit de son conditionnement primaire. Les conditions d'hygiène dans lesquelles s'effectue cette opération ne sont pas les mêmes que dans l'industrie pharmaceutique. Le lieu de la PDA dans une officine peut être aussi bien un préparatoire très propre qu'un grenier très poussiéreux. De ce fait, le déconditionnement génère potentiellement un risque d'altération du principe actif (lié au taux d'humidité, à la lumière, etc.) ou de contamination bactérienne voire de contamination croisée liée à un mauvais entretien de l'automate ou au non-port de gants. En effet, dès lors que l'on altère le conditionnement primaire, l'intégrité du médicament peut être remise en cause, les conditions de péremption et de stabilité de ce dernier ne pouvant être garanties. Les données de péremption et de stabilité du médicament fournies par l'industriel dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché sont valables uniquement dans des conditions de conservation définies, c'est-à-dire dans le conditionnement primaire d'origine. En cas de problème, l'industriel peut se dédouaner de toute responsabilité car il assimilera ce problème à un mésusage de son produit.
 - La PDA ne concerne que les formes sèches, ce qui implique que les autres formes pharmaceutiques prescrites suivent un chemin parallèle, pouvant générer des erreurs ou des oublis.
 - Qu'il s'agisse de médicaments surconditionnés, déconditionnés ou de comprimés nus, leur identification finale par l'infirmière avant administration au résident peut parfois être difficile voir impossible (d'autant plus s'il s'agit de génériques qui sont en général tous de couleur blanche, rajoutant une difficulté pour l'identification du produit par l'infirmière)
 - Un autre inconvénient est celui du changement de prescription en cours de semaine, notamment pour adapter la posologie d'un AVK. Comment fait-on dans ces cas là dans un dispositif où les alvéoles sont à usage unique pour repérer le ou les comprimé(s) et le(s) remplacer ?

Ces avantages et inconvénients font de la PDA une pratique controversée. Depuis une dizaine d'année, le législateur, l'ordre des pharmaciens, les agences de santé, l'IGAS et l'inspection régionale

de la pharmacie réfléchissent au cadre réglementaire dans lequel la PDA pourrait se ranger. Actuellement, mis à part un projet de décret qui n'a toujours pas abouti, aucun texte n'encadre la PDA. Selon la façon dont on voit les choses, les pharmaciens d'officine qui pratiquent la PDA sont donc soit dans l'illégalité, soit dans un vide juridique, ou bien dans les deux (142).

Les recommandations issues du projet de décret concernant la PDA sont les suivantes :

- effectuer la préparation en une seule fois pour éviter tout risque d'erreur ;
- réaliser une seule préparation pour un résident à la fois afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations croisées (un nettoyage est prévu entre 2 préparations) ;
- vérifier que le pilulier est vide et propre ;
- Pour les préparations à la semaine, vérifier l'ordre des jours des piluliers ;
- Identification du pilulier au nom, prénom, date de naissance, numéro de chambre et photo du résident ;
- vérifier que le nom du patient sur le pilulier correspond à la prescription ;
- préparer le pilulier au regard de la dernière prescription :
 - vérifier le nom et le dosage du médicament, ainsi que sa date de péremption
 - vérifier la voie d'administration
 - répartir les doses dans le pilulier en fonction de la posologie ;
- préserver l'identification du médicament jusqu'à l'administration : conserver le conditionnement unitaire primaire des médicaments mis en place par le fabricant (éviter de découper les blisters non unitaires, et de laisser des $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ comprimés nus) :
 - Lorsque plusieurs médicaments, présentés sous des conditionnements unitaires, sont destinés à être mélangés dans une même alvéole du pilulier et que le reconditionnement est effectué à l'avance pour une durée de 28 jours, le conditionnement unitaire doit impérativement être conservé.
 - En l'absence de conditionnement unitaire et lorsque les médicaments sont destinés à être mélangés dans une même alvéole d'un pilulier, la préparation des doses à administrer ne peut excéder 7 jours (également lorsqu'un pilulier contient au moins un médicament qui n'est pas sous conditionnement unitaire primaire).
 - Il est nécessaire de prendre en compte la stabilité des spécialités pharmaceutiques et de veiller à ce qu'elle ne soit pas altérée ;
- dans la mesure du possible, mettre l'intégralité du traitement prescrit, ou au moins les formes orales sèches, dans le pilulier afin d'avoir le minimum de médicament en dehors du pilulier (sachets, suppositoires, ovule,...) ;
- un double contrôle doit être effectué au moment de l'administration, par une personne n'ayant pas réalisé la préparation. Ce contrôle doit être tracé.

Enfin, tous les médicaments « hors PDA » (sachets, ampoules, patchs, injectables, solutions ou gouttes buvables, crèmes, etc.) doivent suivre, dans la mesure du possible le même circuit que celui emprunté par les médicaments dont la dose à administrer est préparée.

2.4.5.1.4 La distribution et l'administration

La distribution des médicaments en EHPAD a lieu trois fois par jour, généralement au moment des principaux repas. Une quatrième distribution peut-être réalisée au moment du coucher, notamment pour les médicaments hypnotiques. La distribution concerne tous les médicaments, préparés ou non en piluliers (médicaments injectables, solutions ou gouttes buvables, patchs, sachets, etc.). C'est une activité chronophage, en particulier pour la prise du matin où les médicaments distribués sont les plus nombreux. La distribution ne doit cependant pas prendre trop de temps afin qu'il n'y ait pas de chevauchement entre les différents moments d'administration, et que la pharmacocinétique des traitements soit respectée.

L'acte d'administration proprement dit consiste à faire prendre le bon médicament au bon patient, à la bonne posologie, au bon moment, par la bonne voie. C'est l'étape ultime du circuit du médicament conduisant à la prise effective du traitement par le résident. Cet acte inclut le contrôle de la prise effective du traitement. Il convient de distinguer l'administration des médicaments impliquant un acte technique (injections, aérosols, alimentation entérale...) qui est de la compétence exclusive de l'IDE, de l'aide à la prise qui, faisant partie du rôle propre de l'IDE, peut être assurée en collaboration avec un AS (49). L'acte d'administration est suivi de son enregistrement puis de la surveillance thérapeutique, cette dernière ayant pour objectifs d'observer les effets du médicament sur les symptômes et de déceler les éventuels effets indésirables ou secondaires. Il est recommandé que la distribution des médicaments préalablement préparés, leur administration proprement dite, après contrôles, et l'enregistrement de l'administration soient réalisés par la même personne.

L'administration des médicaments fait partie des actes que l'IDE est habilité à pratiquer en l'application d'une prescription écrite ou d'un protocole préalablement établi par le médecin coordonnateur de l'EHPAD. L'IDE peut assurer l'administration des médicaments avec la collaboration d'aides-soignants ou d'aides médico-psychologiques qu'il ou elle encadre dans les limites de la qualification reconnue à ces derniers du fait de leur formation (art. R. 4311-4 du CSP). Depuis 2009, la loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire (HPST) a introduit la notion d'aide à la prise comme « acte de la vie courante ». Selon cette loi, *« L'aide à la prise des médicaments peut être assurée par toute personne chargée de l'aide aux actes de la vie courante dès lors que, compte tenu de la nature du médicament, le mode de prise ne présente ni difficulté d'administration ni d'apprentissage particulier. Le libellé de la prescription médicale permet, selon qu'il est fait ou non référence à la nécessité de l'intervention d'auxiliaires médicaux, de distinguer s'il s'agit ou non d'un*

acte de la vie courante. Des protocoles de soins sont élaborés avec l'équipe soignante afin que les personnes chargées de l'aide à la prise des médicaments soient informées des doses prescrites et du moment de la prise » (art. L. 313-26 du CASF). Concrètement, n'importe quelle personne chargée de l'aide aux actes de la vie courante peut assurer l'aide à la prise des médicaments à condition d'être suffisamment informée des doses prescrites et du moment de leur prise. Cela pose de nombreux problèmes de responsabilités, notamment sur l'administration de certains médicaments comme les gouttes buvables qui auront dans ce cas précis été préparées à l'avance et non extemporanément comme il se doit.

Les principes à respecter lors de l'administration sont les suivants (49):

- S'assurer de la concordance entre l'identité du résident, celle figurant sur la prescription médicale et celle mentionnée sur tout contenant utilisé (identitovigilance);
- Veiller à la concordance entre la prescription et les doses préparées ;
- Veiller à ce que chaque médicament soit administré selon les modalités prévues par le prescripteur et, le cas échéant, par le pharmacien ;
- Faire appel à un médecin, en cas de doute.

Enfin, l'étape d'administration doit être enregistrée et tracée par l'écrit. Il s'agit de la seule preuve attestant que le traitement a effectivement été administré (ou non) au bon résident. Dans l'idéal, la traçabilité de l'administration doit se faire en temps réel, résident par résident et doit mentionner sur un support papier ou informatique la date et l'heure d'administration, l'identité du personnel ayant administré, et les éventuels incidents d'administration comme les non-prises.

Une fois administré, l'effet du médicament doit être surveillé par l'IDE et le médecin afin de détecter toute anomalie. L'IDE, dans le cadre de son rôle propre doit aider à la prise des médicaments non injectables, doit vérifier leur prise et surveiller leurs effets. Cette surveillance est indispensable, tout symptôme clinique pouvant être l'expression d'un effet indésirable médicamenteux.

L'étape d'administration constitue le dernier verrou permettant de détecter et de prévenir la survenue d'une erreur médicamenteuse. D'après les études de Bates et al. et de Bernheim et al., 23% à 34% des erreurs médicamenteuses surviennent au moment de l'étape d'administration des médicaments (139) (140). Il peut s'agir soit d'un problème d'identitovigilance, soit d'une erreur générée par les précédentes étapes du circuit du médicament (erreur de préparation notamment).

2.4.5.1.5 Cas particulier de la préparation des traitements

Certains sujets âgés en EHPAD présentent des troubles de la déglutition et ne peuvent avaler correctement les formes orales sèches (comprimés et gélules). La fréquence de ces troubles serait de 31 à 68% chez les personnes institutionnalisés (143). Ces troubles se caractérisent par des fausses routes fréquentes, qui peuvent être silencieuses (sans réflexe de toux), survenant notamment au cours ou à la suite de certaines pathologies ou étiologies: démence, AVC et maladie de Parkinson notamment. Les fausses routes peuvent provoquer un étouffement, voire une asphyxie du résident. Elles peuvent également provoquer une pneumopathie de déglutition. Afin d'éviter ces conséquences parfois graves, les comprimés destinés à être administrés aux résidents d'EHPAD présentant ces troubles sont donc écrasés à l'aide d'un pilon et d'un mortier ou d'un écrase-comprimé et les gélules sont ouvertes. La poudre issue de ces pratiques est en général mélangée à un diluant qui peut être de l'eau parfois gélifiée, une compote, un yaourt, etc.

Si cette pratique facilite l'administration des médicaments chez les sujets âgés présentant un trouble de la déglutition, elle présente également de nombreux risques, pour les raisons suivantes :

- La galénique de certains comprimés ou du contenu de certaines gélules ne permet pas leur écrasement. C'est le cas de toutes les formes à libération modifiée :
 - les comprimés à libération prolongée sont constitués de multiples couches ou de matrices leur permettant de libérer le principe actif à un rythme déterminé. Si ce type de comprimé est écrasé, tout le principe actif peut être libéré en une seule fois et absorbé. Ceci peut potentiellement provoquer un surdosage (exemple : tramadol LP 150 mg)
 - Les gélules peuvent contenir des microgranules qui sont également à libération prolongée et qui ne doivent pas être écrasés pour les mêmes raisons. (exemple : sulfate de morphine LP)
 - Parfois l'enrobage permet à un principe actif sensible à l'acidité gastrique d'être protégé lors de son passage dans l'estomac. Ecraser ce type de médicament le rendra totalement inefficace (exemple : tous les IPP)
- La galénique des comprimés et des gélules peut également être élaborée de façon à protéger un principe actif de la lumière ou de l'humidité. Une fois écrasé, le produit sera au mieux inefficace, au pire toxique à cause de la formation de dérivés.
- Le fait de mélanger ensemble toutes les poudres issues de l'écrasement des comprimés et de l'ouverture des gélules peut être à l'origine de réactions chimiques et d'interactions entre les différents principes actifs, les rendant inactifs ou toxiques. De plus, si cette poudre est diluée dans un milieu liquide ou semi-liquide, la dose administrée dépend de la volonté du résident à ingérer ce diluant en totalité. Ceci pose problème pour les médicaments dont le dosage est faible comme les hormones thyroïdiennes ou la digoxine.

- Cette pratique expose le personnel infirmier à un risque d'inhalation involontaire ou de contamination cutanée responsables d'allergies ou d'une toxicité systémique. Récemment, des cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur l'écrasement du tetrazépam : les infirmières exposés souffraient de lésions d'aspects divers, parfois eczématiformes sur les mains, le visage et les avant-bras.

Cette pratique, fréquemment observée en EHPAD, est parfois nécessaire devant l'absence d'une forme galénique adaptée. En outre, à défaut de disposer d'alternative galénique (solution buvable, comprimés orodispersibles) ou thérapeutique (principe actif équivalent avec galénique adaptée), la faisabilité d'une telle opération doit être évaluée en concertation avec les médecins prescripteurs, le médecin coordonnateur et le ou les pharmaciens dispensateurs. Elle peut être discutée lors de la commission de coordination gériatrique. Signalons que le pharmacien référent joue ici un rôle primordial, car c'est à lui que l'IDE s'adressera en cas de doute, ou pour savoir si une alternative galénique existe. Dans son guide sur la sécurisation de l'administration des médicaments (144), la Haute Autorité de Santé s'est intéressée à cette pratique à partir d'une étude réalisée au CHU de Rouen. Les recommandations suivantes y sont formulées :

- identifier le motif d'écrasement ;
- toujours vérifier que le médicament est écrasable
- chercher des alternatives galéniques, thérapeutiques ou non médicamenteuses à l'écrasement du médicament ;
- respecter les précautions particulières de manipulation de certains médicaments ;
- écraser et administrer les médicaments un à un ;
- écraser le médicament immédiatement avant de l'administrer ;
- nettoyer le matériel après chaque utilisation ;
- respecter les horaires d'administration par rapport aux repas.

Un autre cas particulier se présentant lors de la préparation des traitements est celui de la division de comprimés non sécables. Cette opération est très aléatoire et doit être évitée. Il est préférable d'utiliser un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou spécialité.

Enfin, concernant les formes multidoses, particulièrement les gouttes ou solutions buvables, il est impératif que leur préparation soit faite de manière extemporanée, juste avant administration. Chaque flacon doit être nominatif et ne doit être utilisé que pour un seul résident. La date d'ouverture doit être apposée sur le contenant et la durée d'utilisation après ouverture doit être respectée. D'autre part, les solutions buvables ne doivent pas être mélangées entre-elles. De même, si la forme buvable est dotée d'un dispositif doseur (cuillère, pipette), il convient d'en réserver l'usage à un seul résident ainsi qu'à la seule spécialité avec laquelle il a été conditionné ; leur entretien doit être réalisé entre chaque prise.

Pour conclure, la prise en charge médicamenteuse du résident en EHPAD repose sur un circuit du médicament de qualité, de la prescription qui doit être adaptée au sujet âgé à l'administration des médicaments, qui doit être réalisée dans le respect des bonnes pratiques. Elle repose également sur une organisation où chaque professionnel de santé, chaque soignant doit être responsable de la tâche qui lui incombe. Une coordination entre tous les acteurs concernés est indispensable. Le médecin coordonnateur, responsable de ce rôle, doit servir de relais entre les médecins traitants, le pharmacien référent, la direction de l'EHPAD et tous les professionnels, libéraux ou non, intervenant auprès du résident. La plupart des erreurs médicamenteuses sont évitables et peuvent être prévenues et anticipées grâce à un circuit du médicament de qualité. Nous avons, à travers cette partie sur la prise en charge médicamenteuse du résident en EHPAD, décrit le circuit du médicament et les risques et pratiques qui y sont liés. Mais qu'en est-il dans les EHPAD bas-normands ? Quels sont les pratiques à risques observées dans ces établissements ? Quels sont les pratiques de prescriptions, notamment de médicaments inappropriés chez le sujet âgé ? Comment ces risques peuvent-ils être prévenus ? Nous allons essayer de répondre à ces questions grâce à une enquête proposée à l'ensemble des EHPAD bas-normands.

3 L'enquête régionale menée dans les EHPAD de Basse-Normandie

3.1 Contexte

Comme nous l'avons constaté à travers la revue de la littérature scientifique et les rapports des différentes Agences et Autorités de Santé analysés dans ce mémoire, la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est un problème majeur de santé publique. Sa fréquence et son évitabilité sont décrites à travers une multitude d'études réalisées pour la plupart en milieu hospitalier dans les services d'admission (urgences) ou dans les services de gériatrie. Comme nous l'avons également constaté dans les chapitres précédents, il existe plusieurs outils et listes permettant de prévenir la iatrogénie et de lutter contre les événements indésirables graves médicamenteux évitables. De plus, les risques de iatrogénie médicamenteuse semblent démultipliés en EHPAD. En effet, il n'existe non pas un, mais bien plusieurs circuits du médicament selon le statut de l'EHPAD, qu'il soit ou non doté d'une pharmacie à usage intérieure, qu'il soit ou non rattaché à un centre hospitalier, etc. Le médicament destiné à un résident d'EHPAD empruntera donc des chemins différents pour parvenir à sa destination finale. La multiplicité de ces chemins constitue en soi un facteur de risque iatrogène. A chaque étape du circuit, il existe des sécurités réglementaires et des verrous liés à la connaissance et au métier de chaque acteur intervenant dans le processus. Pourtant, des accidents liés au médicament surviennent. La sécurisation du circuit du médicament et la prévention de la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD sont donc perfectibles et incontournables pour garantir la sécurité du résident.

Il existe peu de données à l'échelle régionale concernant les pratiques liées à la prescription médicamenteuse chez sujet âgé et au circuit du médicament et EHPAD. C'est pourquoi L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) de Basse-Normandie a décidé, dans le cadre de ce travail, de réaliser une étude régionale sur ces thématiques. L'OMÉDIT accompagne les établissements de santé et médico-sociaux dans leur démarche d'amélioration de la qualité des soins, notamment sur tous les thèmes concernant le bon usage des produits de santé. Dans un cadre plus général, L'OMÉDIT met en œuvre les actions nécessaires à l'atteinte des objectifs de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie.

3.2 Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude sont les suivants :

- Evaluer les pratiques de prescription des médicaments dits « inappropriés »
- Evaluer les risques liés au circuit du médicament en EHPAD

Cette étude a également les objectifs secondaires suivants :

- Evaluer la prévalence de l'insuffisance rénale des sujets de plus de 75 ans en EHPAD ;
- Réaliser un état des lieux sur le suivi des prescriptions de médicaments "à risque" comme les anticoagulants, les psychotropes/neuroleptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ;
- Décrire les pratiques en antibiothérapie dans les EHPAD.

Les résultats attendus sont les suivants : obtenir des données sur l'insuffisance rénale chez les plus de 75 ans en EHPAD, évaluer les pratiques de prescription inappropriées ou à risque chez le sujet âgé en EHPAD ainsi que les pratiques spécifiques liées au circuit du médicament en EHPAD. A partir de ces données, une démarche de parangonnage (benchmarking) pourra être réalisée entre les établissements pour améliorer et uniformiser les pratiques.

Sur la base des résultats obtenus, un plan d'actions sera proposé et intégré aux contrats liants les différents partenaires de l'enquête à l'ARS de Basse-Normandie. Ce plan d'action, visant à l'amélioration de la coordination des soins, se déclinera autour des thématiques suivantes:

- Sensibilisation et formation ciblée des professionnels des établissements médico-sociaux ;
- Mise à disposition d'outils favorisant l'appropriation des bonnes pratiques de gériatrie ;
- Pérennisation de la démarche de prévention des risques iatrogènes chez le sujet âgé.

3.3 Matériel et méthode

3.3.1 Présentation de l'étude

Cette étude observationnelle, proposée aux directions des 235 EHPAD de Basse-Normandie, est menée sur la base du volontariat. La population incluse est celle des résidents de plus de 75 ans. Ce sont les médecins coordonnateurs d'EHPAD ou les infirmiers (es) coordonnateur d'EHPAD qui sont chargés de compléter les grilles de recueil. La saisie des grilles se fait en ligne *via* un site internet permettant de créer des questionnaires : Limesurvey®. Toutefois, il est possible de réaliser l'étude sur des grilles de recueil « papier ».

L'étude est composée de trois questionnaires ou grilles de recueil que nous décrivons en détail par la suite :

- Un questionnaire « données administratives » : coordonnées du directeur d'établissement, statut de l'EHPAD, engagement à participer.
- Un questionnaire relatif au circuit du médicament et aux pratiques spécifiques en EHPAD
- Un questionnaire « résident » contenant des données cliniques, anthropométriques, et des questions spécifiques sur les traitements en cours.

Courant juin 2012, un courriel a été envoyé par l'ARS à chaque direction d'EHPAD expliquant les modalités de l'étude et contenant une charte d'engagement numérique (cf. annexes). Ce courriel contenait également un lien hypertexte vers le questionnaire « données administratives ». C'est avec ce premier questionnaire que la direction pouvait s'engager ou non à participer à l'étude. En outre, les directions des EHPAD participant était chargées à travers ce premier questionnaire de nommer un responsable d'enquête (médecin ou infirmier(e) coordonnateur). Par la suite, un deuxième courriel a été envoyé aux responsables des EHPAD participants. Il contenait toutes les informations pratiques pour compléter les grilles de recueil et les modalités de tirage au sort des dossiers résidents. Les EHPAD participants devaient compléter un certain nombre de questionnaires « résidents » en fonction de la taille de l'EHPAD et du nombre de résidents dont l'âge est supérieur à 75 ans.

3.3.2 Caractéristiques de l'étude

- **Critères d'inclusion des sujets** (âge, sexe, durée...) : les sujets ont été inclus selon les critères d'inclusion suivants :
 - Hébergés dans un EHPAD de Basse-Normandie ;
 - Age supérieur ou égal à 75 ans.

- **Nombre de sujets nécessaires**

L'étude a été proposée aux 235 EHPAD de Basse-Normandie. Chaque EHPAD possède une capacité d'accueil (nombre de lits) différente. Le nombre de sujets de 75 ans et plus à inclure pour chaque EHPAD est fonction du nombre total de sujets de 75 ans et plus dans chaque EHPAD.

- **Echantillonnage**

L'échantillonnage a été réalisé de la façon suivante :

Soit x = Nombre de résidents dans l'EHPAD âgés de 75 ans et plus

$[0 < x < 50]$: 10 résidents sont tirés au sort

$[51 < x < 55]$: 11 résidents sont tirés au sort

$[56 < x < 60]$: 12 résidents sont tirés au sort

$[61 < x < 65]$: 13 résidents sont tirés au sort

$[66 < x < 70]$: 14 résidents sont tirés au sort

$[71 < x < 75]$: 15 résidents sont tirés au sort

$[76 < x < 80]$: 16 résidents sont tirés au sort

$[81 < x < 85]$: 17 résidents sont tirés au sort

$[86 < x < 90]$: 18 résidents sont tirés au sort

$[91 < x < 95]$: 19 résidents sont tirés au sort

$[x > 95]$: 20 résidents sont tirés au sort maximum

- **Tirage au sort**

Pour chaque EHPAD, une personne a été désignée responsable de l'enquête (médecin coordonnateur ou infirmier(e)). Cette personne devait dresser une liste des résidents de 75 ans et plus hébergés dans l'EHPAD, classé par âge et par sexe, puis attribuer un numéro à chaque résident. Connaissant le nombre de résidents âgé de 75 ans et plus dans chaque EHPAD, l'OMÉDIT a procédé à un tirage au sort et a communiqué les numéros de résidents sélectionnés pour l'enquête.

- **Source des données**

Les données ont été recueillies à partir du dossier de soin du résident. Il s'agit de données cliniques ou anthropométriques (tension artérielle, taille, poids, etc.), de données biologiques (clairance à la créatinine, hémoglobine glyquée, etc.), de données physiopathologiques (co-morbidités) et de données concernant le traitement médicamenteux en cours.

3.3.3 Modalités administratives

3.3.3.1 Avis du Comité de Protection des Personnes

Le protocole d'étude a été soumis à l'avis consultatif du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III le 12 juin 2012. Ce dernier a donné un avis favorable et a confirmé l'aspect non interventionnel de cette étude (cf. annexe)

3.3.4 Les grilles de recueil : présentation et interprétation

Les questionnaires ont été élaborés à partir d'un groupe de travail regroupant gériatres, médecins coordonnateurs d'EHPAD et pharmaciens hospitaliers. Les grilles ont fait l'objet d'un test par plusieurs médecins coordonnateurs afin de s'assurer de leur acceptabilité et de leur pertinence. Le temps de remplissage des questionnaires « données administratives » et « circuit du médicament » est évalué à moins de 5 minutes et celui d'une grille relative aux résidents compris entre 5 et 15 minutes. Les grilles sont disponibles au format papier ou électronique, au libre choix de l'établissement.

3.3.4.1 Questionnaire « Données administratives »

Le questionnaire « données administratives » débute par une vérification des coordonnées de l'EHPAD et par une invitation à participer à l'étude. Si la direction de l'établissement ne souhaite pas participer et répond « non », le questionnaire se termine automatiquement et un mail est envoyé, permettant de recenser en temps réel le taux de participation. Si la direction répond oui, la suite du questionnaire se déroule automatiquement (Figure 6).

Enquête "Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée en EHPAD"- Questionnaire "Données administratives"

Ce questionnaire doit être complété par la direction de l'EHPAD

Ne remplir qu'un questionnaire "Données administratives"/établissement

Si vous ne voulez pas participer à l'enquête, merci de répondre "non" à la première question du questionnaire et de valider votre réponse.

En cas de difficultés, n'hésitez pas à contacter notre support téléphonique: Antoine ALIX (02.31.70.96.22) ou Céline BOUGLE (02.31.70.95.21)

Coordonnées de l'établissement

Nom établissement : EHPAD
 N° Finess : 123456789
 Adresse : Rue de l'EHPAD
 Code Postal : CP de l'EHPAD
 Ville : Ville de l'EHPAD

Si vous constatez une erreur, merci de saisir le correctif ci-dessous :

Nom de l'établissement :
 Numéro Finess :
 Adresse :
 Code postal :
 Ville :

***** Voulez-vous que votre établissement participe à l'enquête "Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée en EHPAD"?

Oui Non

Figure 6: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (1)

Les coordonnées du représentant légal de l'EHPAD et celles du responsable de l'enquête désigné par la direction de l'EHPAD sont ensuite demandées (Figure 7):

Coordonnées du représentant légal

Nom :
 Prenom :
 Tél :
 Adresse électronique :

Coordonnées du responsable de l'enquête dans l'EHPAD

Nom :
 Prénom :
 Adresse électronique :

*** Fonction :**
Cochez au moins 1 réponse

Infirmier(e)
 Médecin

Figure 7: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (2)

Le statut de l'établissement est ensuite demandé. Ceci est indispensable pour connaître la répartition public/privé afin de réaliser une analyse fine des résultats par statut, ainsi qu'une pondération (Figure 8).



The screenshot shows a form titled "Statut de l'établissement" with a red asterisk indicating it is mandatory. Below the title is a grey bar with the instruction "Cochez au moins 1 réponse". The form contains four radio button options:

- Public rattaché à un centre hospitalier
- Public autonome
- Privé à but lucratif
- Structure à but non lucratif de type associatif

Figure 8: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (3)

La question suivante est indispensable pour déterminer le nombre de dossiers résidents à tirer au sort : il faut connaître le nombre de résidents dans chaque EHPAD et le nombre de résidents dont l'âge est supérieur à 75 ans (Figure 9).



The screenshot shows a form titled "Nombre de résidents" with a red asterisk indicating it is mandatory. Below the title is a grey bar with the instruction "Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ". The form contains two input fields:

Nombre de résidents dans l'EHPAD : résidents

Nombre de résidents de 75 ans ou plus dans l'EHPAD : résidents

Figure 9: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (4)

Des informations sur le nombre de médecins traitants libéraux et le nombre d'ETP de médecin coordonnateur pourvu(s) sont ensuite demandées (Figure 10).

Nombre de médecins traitants intervenant dans l'EHPAD

***** *Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ*

Nombre de médecins traitants libéraux :

Et/ou nombre d'ETP de prescripteurs salariés :

Temps de médecin coordonnateur

Nombre d'ETP de médecin coordonnateur pourvu :

ETP

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

? Attention à bien utiliser la virgule et non le point du clavier numérique

*** Statut du médecin coordonnateur :**
Cochez au moins 1 réponse

Praticien hospitalier

Autre

Figure 10: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (5)

La dernière question du questionnaire concerne la présence ou non d'une Pharmacie à Usage Intérieur dans l'EHPAD. Si ce dernier n'en possède pas, il est demandé d'indiquer le nombre de pharmacies libérales délivrant des médicaments pour l'établissement. Une information est demandée sur l'éventuelle mise en place d'un contrat ou d'une convention pharmaceutique entre l'officine de ville et l'EHPAD (Figure 11).

Circuit du médicament: officine de ville ou PUI ?

*** L'Établissement possède-t-il une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ?**

Oui Non

*** Indiquer le nombre de pharmacies libérales de ville délivrant des produits de santé pour cet EHPAD**

Pharmacie(s) libérale(s) de ville

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

*** La direction de l'EHPAD a-t-elle établi un contrat ou une convention pharmaceutique avec la(es) pharmacie(s) libérale(s) de ville ?**

Oui Non

Figure 11: Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (6)

3.3.4.2 Questionnaire « Circuit du médicament »

Le questionnaire « circuit de médicament » se compose de sept parties dont cinq sont relatives aux grandes étapes du circuit du médicament :

- Prescription
- Stockage
- Préparation
- Distribution
- Administration

Une autre partie concerne la présence dans l'établissement de protocoles thérapeutiques adaptés au sujet âgé ou d'une liste préférentielle de médicaments par exemple. La dernière partie concerne le transfert du patient. Les questions figurant au sein de chaque partie du questionnaire sont ciblées sur les pratiques et les organisations au sein de l'EHPAD. Certaines organisations ou pratiques sont susceptibles d'entraîner de la iatrogénie. Au contraire, certaines sont susceptibles de prévenir cette dernière.

NB : Étant donné que l'organisation du circuit du médicament en EHPAD, ainsi que les pratiques et les risques qui y sont liés ont déjà été décrits dans la partie 2.4.5.1, nous nous limiterons à faire quelques rappels et à justifier, le cas échéant, les questions posées. Pour faciliter la lecture, les captures d'écran ont été agrémentées de commentaires explicatifs.

3.3.4.2.1 La prescription

La figure 12 illustre la première partie du questionnaire concernant l'étape de prescription.

PRESCRIPTION

La prescription est-elle informatisée dans l'établissement ?

Oui Non Sans réponse

Cochez la ou les réponses

Partiellement (saisie des prescriptions papiers dans le logiciel métier)

Intégralement (prescription directe dans le logiciel métier)

Autre :

Existe-t-il un document unique (informatisé ou non) regroupant l'ensemble des prescriptions ?

Oui Non Sans réponse

Y-a-t-il des prescriptions formulées à l'oral (y compris téléphonique) par les médecins traitants ?

Oui Non Sans réponse

Y-a-t-il retranscription (recopiage ou re-saisie informatique) des ordonnances par les infirmiers ?

Oui Non Sans réponse

Callout boxes:

- Top right:** L'informatisation, qu'elle soit totale ou partielle, permet de sécuriser le circuit du médicament et donc de prévenir certaines erreurs. Cependant, l'informatisation du circuit du médicament comporte également des risques iatrogènes (cf. 2.4.5.1.1.)
- Left side (top):** Le document unique réunissant toutes les prescriptions permet d'éviter les erreurs, les redondances et les oublis de traitement.
- Left side (bottom):** Toute retranscription d'une ou de plusieurs prescriptions augmente de risque d'erreur (posologie, dosage, molécule, etc.)
- Right side (bottom):** Les prescriptions formulées par un médecin à l'oral (au téléphone par exemple) sont susceptibles de générer des erreurs et des confusions par le personnel de soin de l'EHPAD. Elles doivent impérativement être « régularisées » le plus rapidement possible.

Figure 12: Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (1) Prescription

3.3.4.2.2 Le stockage

Vient ensuite l'étape de stockage des médicaments (figure 13), qui doit être réalisée dans un local sécurisé accessible uniquement au personnel soignant de l'EHPAD. Les conditions de stockage des médicaments doivent garantir le maintien des informations indispensables à la traçabilité (dénomination, dosage, numéro de lot, date de péremption)

En dehors des traitements usuels des résidents et afin de faire face à des soins urgents, les EHPAD peuvent détenir une dotation de médicaments pour besoins urgents. Comme expliqué précédemment, cette dotation est nécessaire pour faire face aux imprévus (prescription en urgence

d'antibiotiques par exemple) en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie d'officine ou de la PUI. La composition qualitative et quantitative de cette dotation de médicaments peut être établie par le médecin coordonnateur en collaboration avec le pharmacien référent et les médecins prescripteurs ; elle est révisée autant que de besoin et le stock doit être périodiquement contrôlé.

La trousse ou chariot d'urgence rassemble les médicaments et dispositifs médicaux utilisés en cas d'urgence vitale. La liste de la trousse d'urgence est établie, modifiable et ajustée chaque année par le médecin coordonnateur et est tenue à disposition dans une pochette placée à l'extérieur de la trousse. Toute intervention du personnel soignant (IDE et médecin) sur la trousse d'urgence (urgence ou contrôle) doit être tracée.

The screenshot shows a questionnaire titled "STOCKAGE" with three questions, each with three radio button options: "Oui", "Non", and "Sans réponse".

- Question 1: "Le stockage des médicaments a-t-il lieu dans un local fermé à clé ?" (The storage of medications takes place in a locked room?). The "Oui" option is selected.
- Question 2: "Y-a-t-il un stock de médicaments pour besoin urgent (dépannage) ?" (Is there a stock of medications for urgent need (troubleshooting)?). The "Oui" option is selected.
- Question 3: "Y-a-t-il une trousse ou un chariot d'urgence (en cas d'urgence vitale) ?" (Is there a kit or emergency cart (in case of a life-threatening emergency)?). The "Oui" option is selected.

Figure 13: Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (2) Stockage

3.3.4.2.3 La préparation des doses à administrer (PDA)

L'étape de la préparation des médicaments (préparation des doses à administrer, PDA) est une étape délicate, source d'erreurs potentielles et de risques pour le résident (figures 14 et 15). La préparation des traitements relève exclusivement des compétences des IDE. Si les traitements sont préparés dans la salle de soin de l'EHPAD par le personnel soignant, quelques règles simples sont à respecter (49) :

- traitements préparés à partir d'une prescription médicale ;
- étiquetage des piluliers (ou autre contenant) comportant à minima le nom et le prénom du résident (photo du résident, numéro de chambre, nom de jeune fille constituent un plus) ;
- dans la mesure du possible et si le conditionnement primaire le permet (blister unique), ne pas déconditionner ;
- le personnel chargé de cette opération ne doit pas être dérangé ;
- contrôle du pilulier par une personne différente de celle l'ayant préparé ;
- l'écrasement d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule ne doit se faire qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et en concertation avec le médecin et le pharmacien. Il existe à

l'heure actuelle des listes et des données sur la possibilité d'ouvrir les gélules ou d'écraser les comprimés (145). De plus, les règles de bonne pratique de préparation doivent être respectées (146). Cette pratique constitue dans tous les cas un risque pour le personnel et pour le résident (cf. partie 2.4.5.1.5).

PREPARATION

Par qui est réalisée la préparation des doses à administrer?
Cochez au plus 1 réponses

Par la pharmacie d'officine (pilulier, gélulier)

Par la pharmacie à usage intérieure rattachée à l'EHPAD

Par le personnel dans la salle de soins de l'EHPAD

Les traitements sont-ils préparés pour plusieurs patients simultanément ?

Oui Non Sans réponse

Lors de la préparation des médicaments, si le patient a des problèmes de déglutition, les comprimés sont-ils parfois écrasés et/ou les gélules ouvertes?

Oui Non Sans réponse

Lors de la préparation des médicaments, la(es) poudre(s) issue(s) de comprimé(s) écrasé(s) et/ou de gélule(s) ouverte(s) sont-elle mélangée(s) ensemble dans la même solution ou le même diluant?

Oui Non Sans réponse

Dans quel diluant ou dans quelle solution sont mélangées ces poudres? (réponse libre, exemple: jus d'orange, compote, etc...)

La préparation des médicaments est-elle réalisée sous la responsabilité d'un(e) infirmier(e) (Vérification par l'infirmière des doses préparées) ?

Oui Non Sans réponse

La préparation simultanée pour plusieurs patients constitue une source potentielle d'erreur et de confusion entre les traitements des résidents

Potentielles interactions ou incompatibilités entre les différents principes actifs, les différents excipients, et le diluant : risque d'inactiver ou de dénaturer le principe actif, voir de le rendre toxique.

Le risque relatif à la PDA est différent selon la structure qui s'en charge: risque d'erreur plus élevé si la PDA est réalisée dans la salle de soin de l'EHPAD, le personnel pouvant être dérangé à tout moment.

Certains comprimés ne peuvent pas être écrasés, certaines gélules ne peuvent pas être ouvertes. (Formes à libération modifiée, principe actif dénaturé ou toxique, etc.). Privilégier les formes galéniques adaptées.

La préparation des traitements relève exclusivement des compétences des infirmières diplômées d'état.

Figure 14: Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (3) Préparation

Si l'EHPAD possède une pharmacie à usage intérieure, la PDA doit y être réalisée soit par un(e) IDE, soit par un préparateur en pharmacie.

Comme vu précédemment, les EHPAD dépourvues d'une pharmacie à usage intérieure sont en mesure de confier à une pharmacie d'officine la préparation des médicaments, prestation réalisée éventuellement à l'aide d'un automate et d'un logiciel. Les prescriptions sont ainsi individualisées et leur traçabilité s'en trouve renforcée, ce qui renforce la sécurité pour le résident. Cette externalisation présente de nombreux avantages, notamment pour le personnel infirmier des EHPAD qui retrouve du

temps pour se consacrer plus largement aux résidents, mais également des inconvénients, en particulier pour la gestion des urgences. Cette pratique est cependant très mal encadrée au niveau réglementaire et fait l'objet de controverses.

Les solutions buvables (gouttes) sont-elles préparées à l'avance?

Oui Non Sans réponse

Les solutions buvables (gouttes) sont-elles mélangées ensemble si plusieurs molécules sont prescrites?

Oui Non Sans réponse

Les solutions buvables (gouttes) sont-elles préparées nominativement (un flacon nominatif/patient)?

Oui Non Sans réponse

Figure 15: Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (3) Préparation

Les gouttes, les solutions buvables ou les suspensions ne peuvent être mélangées ensemble dans le même diluant (risque d'incompatibilité physico-chimique)

Les gouttes, les solutions buvables ou les suspensions doivent être préparées de manière extemporanée, juste avant l'administration au résident

La dispensation et l'administration des gouttes, des solutions buvables ou des suspensions doit être nominatif (un flacon nominatif par patient).

3.3.4.2.4 Distribution/Administration

Les étapes de distribution et d'administration constituent les étapes ultimes aboutissant à la prise du médicament par le résident. Ces étapes, par leur statut de dernier « verrou » dans le circuit du médicament, nécessitent une attention particulière, un personnel qualifié et une organisation garantissant le respect dans toutes les situations la règle des 5B: Le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient (144). Cette règle définit en outre les cinq types d'erreurs possibles liées à l'administration, erreurs de médicament, erreurs de dose et de posologie ou bien l'erreur ultime qui consiste à administrer un traitement à un autre résident que celui pour lequel le traitement a été prescrit. L'administration des médicaments doit toujours être tracée, dans l'idéal pour un résident à la fois et de préférence par la même personne qui a assuré la distribution et l'administration des médicaments. La traçabilité doit être réalisée sur un support d'enregistrement mentionnant au moins les incidents et les non prises, et dans au mieux pour chaque médicament la date, l'heure d'administration et l'identité du personnel. Enfin, il convient de réaliser une surveillance des effets thérapeutiques du traitement, mais également des effets indésirables ou secondaires.

Lorsque l'administration implique un acte technique (injection, soins, etc.), ceci relève de la compétence et de la responsabilité exclusive de l'IDE. En dehors de ces actes techniques, l'aide à la prise peut être réalisé en collaboration avec un(e) AS ou un(e) aide médico-psychologique (AMP), toujours sous la responsabilité d'un(e) IDE et dans le cadre de protocoles de soins infirmiers. Cette

pratique est largement encadrée par des textes réglementaires du CSP qui définit les rôles propres de l'IDE et de l'AS et les responsabilités de chacun (147) (148).

Depuis 2009 et la loi Hôpital Patient Santé Territoire, l'aide à la prise d'un traitement prescrit au sein d'un EHPAD constitue une modalité d'accompagnement de la personne dans les actes de la vie courante. Si le résident n'est pas autonome vis-à-vis de son traitement, tout aidant suffisamment informé peut aider à la prise des médicaments prescrits (à l'exclusion de tout autre) si tant est que les médicaments ne présentent ni difficulté particulière d'administration, ni apprentissage spécifique et à condition que la prescription ne vise pas expressément l'intervention d'auxiliaires médicaux et que les médicaments aient été préparé par le personnel infirmier (149). En pratique, et pour les raisons de sécurité, de traçabilité et de surveillance invoqués plus haut, c'est le plus souvent le personnel soignant de l'EHPAD qui assure l'aide à la prise.

Les figures 16 et 17 présentent les questions relatives aux étapes de distribution (personnel, horaires, spécificité) et d'administration des médicaments (traçabilité).

DISTRIBUTION

La distribution des médicaments est réalisée par:

Cochez la ou les réponses

- L' Infirmière
- L' Aide Soignante
- L' Aide Médico-Psychologique
- L' Agent de Service Hospitalier
- Autre :

Lors de la distribution des médicaments, y a-t-il une vérification de l'ordonnance médicale ?

- Oui Non Sans réponse

Quelles sont les habitudes/horaires de distribution des médicaments aux patients ?

Cochez au plus 1 réponses

- A heure fixe
- A heure variable (au cours de la toilette, ou d'une activité journalière par exemple)

Des médicaments "particuliers" sont-ils distribués à des horaires spécifiques ?

- Oui Non Sans réponse

? On entend par "particulier" des médicaments ayant des propriétés particulières de distribution dans l'organisme ou une demi-vie courte à très courte nécessitant une réadministration à des horaires spécifiques.

Donnez un exemple:

La distribution peut être réalisée en collaboration avec l'AS ou l'AMP. Depuis la loi HPST, elle peut être réalisée par tout aidant comme « acte de la vie courante » (si signalé comme tel sur la prescription médicale)

La vérification de l'ordonnance médicale lors de la distribution permet de respecter la règle des 5B (144) constituant une garantie supplémentaire pour la sécurité du résident.

La distribution à heure fixe est à privilégier pour respecter les délais et durées d'action des médicaments

Certains médicaments comme les antiparkinsoniens ou la morphine doivent être pris à des horaires bien spécifiques et nécessitent parfois des administrations fréquentes car leur durée d'action est courte.

Figure 16 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (4) Distribution

ADMINISTRATION

La traçabilité de l'administration des médicaments est-elle réalisée ?

Oui Non Sans réponse

La traçabilité est réalisée:
Cochez la ou les réponses

En une fois pour l'ensemble des résidents
 A chaque prise pour chaque résident

Concernant les patients autonomes vis-à-vis de leur traitement, les doses administrées sont-elles tracées d'une quelconque façon ?

Oui Non Sans réponse

De quelle manière? (Réponse libre, exemple: c'est l'infirmière qui vérifie et qui trace ; c'est le patient qui trace par écrit, etc...)

Une traçabilité « à la prise » et pour chaque résident permet d'attester que le traitement a bien été administré (ou non administré)

La traçabilité doit comporter à minima les non prises et les incidents. Dans l'idéal, elle comporte pour chaque médicament administré la date, l'heure et l'identité de la personne qui administre.

Figure 17 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (5) Administration

3.3.4.2.5 Guides, outils et protocoles

Les EHPAD accueillent de plus en plus de personnes âgées polypathologiques et dépendantes et doivent se médicaliser en conséquence. A terme, les EHPAD nécessiteront sans doute les mêmes exigences de qualité que celles d'un service hospitalier, que ce soit en termes de qualité des soins que de prise en charge médicamenteuse. Toutefois, cette qualité doit être adaptée aux contraintes d'un EHPAD qui n'a ni les infrastructures, ni les ressources humaines d'un centre hospitalier.

Afin d'assurer des soins de qualité et de sécuriser le circuit du médicament, il est indispensable pour les personnels des EHPAD de mettre en place des protocoles thérapeutiques, de soins ou de conduite à tenir. Il peut s'agir de protocoles de prise en charge de la douleur ou du diabète par exemple ainsi que des protocoles de bon usage de certaines classes médicamenteuses. Il peut s'agir également de protocoles dictant la conduite à tenir devant un surdosage aux anti-vitamines K ou devant une urgence tensionnelle.

Comme nous l'avons vu précédemment, certains médicaments sont inappropriés ou inadaptés chez le sujet âgé et il existe de nombreux outils et listes permettant d'améliorer la pertinence de la prescription dans cette population. Dans les EHPAD, une liste de médicaments préférentiellement utilisables chez le sujet âgé doit être élaborée en collaboration avec le médecin coordonnateur.

Les questions relatives aux guides de bon usage, outils et protocoles thérapeutiques sont décrites dans la figure 18.

GUIDE, OUTILS ET PROTOCOLES

Existe-t-il un guide de bon usage du médicament chez la personne âgée consultable par tous les soignants ?

Oui Non Sans réponse

Existe-t-il une liste préférentielle de médicaments dans l'EHPAD?

Oui Non Sans réponse

Existe-t-il des protocoles de soins ou protocoles thérapeutiques dans l'EHPAD?

Oui Non Sans réponse

**Cocher le protocole correspondant ou laissez un commentaire dans le champs prévu à cet effet.
Cochez la ou les réponses**

Antalgiques (protocole douleur)

Antibiotiques (bon usage)

Anticoagulants (AVK)

Antidiabétiques (Insuline, etc...)

Autre :

Existe-t-il un protocole d'adaptation de la posologie de l'AVK en fonction des résultats de l'INR et de conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK

Oui Non Sans réponse

Figure 18 Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (6) Protocoles

3.3.4.2.6 Transfert du patient

Lorsqu'un résident en EHPAD doit se rendre en consultation chez un spécialiste ou doit être hospitalisé, l'ensemble des données médicales le concernant doit être transmis, y compris toutes les prescriptions en cours, ou un résumé de soin infirmier à *minima*. Ceci permet de prévenir certaines erreurs médicamenteuses ou diagnostiques. Les événements indésirables graves médicamenteux sont souvent dus à une méconnaissance du traitement en cours ou des antécédents (figure 19).

TRANSFERT DU PATIENT

Lors d'un transfert du résident (urgences, consultation chez un spécialiste), y a-t-il systématiquement un compte-rendu ou un résumé de soins infirmier consigné dans le dossier médical ?

Oui Non Sans réponse

Lorsqu'un résident doit se rendre en consultation chez un spécialiste ou doit être hospitalisé en urgence, la totalité des prescriptions médicales en cours est-elle systématiquement transmise avec ce résident ?

Oui Non Sans réponse

Figure 19 Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (7) transfert du patient

3.3.4.2.7 La dispensation

Les résidents d'EHPAD ont le libre choix de leur médecin, mais également de leur pharmacien (lorsque l'EHPAD ne possède pas de pharmacie à usage intérieur). L'étape de dispensation est une étape cruciale dans le circuit du médicament, qui comporte des risques d'erreurs et de iatrogénie. Cette étape ne sera pas abordée dans le questionnaire « circuit du médicament » qui s'intéresse uniquement aux pratiques et organisation au sein de l'EHPAD.

3.3.4.3 Questionnaire « Résidents »

Le questionnaire « résident » a été élaboré dans le but de faire un état des lieux des pratiques de prescriptions inappropriées ou « à risque » chez le sujet âgé. En outre, le risque d'observer de la iatrogénie chez un sujet âgé est fonction de son état de santé : un sujet âgé polyopathologique, dénutri ou insuffisant rénal aura plus de risques d'avoir des effets indésirables avec un traitement qu'un sujet âgé en bonne santé. C'est pour cette raison que la première partie du questionnaire s'intéresse à des données cliniques, biologiques et anthropométriques. Ces données permettent d'avoir une idée de l'état nutritionnel, de la fonction rénale et des différentes pathologies du résident. En outre, certains paramètres comme le poids, la tension ou la clairance à la créatinine doivent impérativement être tracés dans le dossier de soin du résident, afin que n'importe quel soignant intervenant auprès du résident puisse prendre connaissance de ces données et assurer des soins de qualité. La deuxième partie du questionnaire est consacrée à certaines classes médicamenteuses à risque ou nécessitant une surveillance particulière en raison de leur faible marge thérapeutique.

La personne chargée de compléter l'enquête consulte le dossier du résident tiré au sort pour y trouver les données demandées dans l'étude.

NB : Étant donné que les risques iatrogènes liés au vieillissement et ceux liés à la prescription chez le sujet âgé ont été décrits dans différentes parties de ce mémoire, nous nous limiterons à faire quelques rappels et à justifier, le cas échéant, les questions posées. Pour faciliter la lecture, les captures d'écran ont été agrémentées de commentaires explicatifs.

3.3.4.3.1 Données cliniques et biologiques

Le questionnaire débute par deux questions obligatoires pour identifier l'établissement qui complète l'enquête et le numéro d'échantillonnage du résident tiré au sort (figure 20).

The screenshot displays two mandatory identification fields. The first field is titled 'Code établissement' and includes a text input box with the instruction 'Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ'. Below the input box is a help icon (question mark) with the text: 'Ce code vous a été communiqué dans le courriel d'invitation'. The second field is titled 'Numéro de résident' and also includes a text input box with the instruction 'Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ'. Below the input box is a help icon (question mark) with the text: 'Ce numéro, composé de 3 chiffres, correspond au numéro de dossier résident issu de la liste établie par vos soins. Il vous a été communiqué dans le mail d'invitation.'

Figure 20 : Capture d'écran questionnaire "résident" (1) identification établissement

Vient ensuite la partie du questionnaire dédiée à l'état de santé du résident :

- Tranche d'âge, sexe, poids, taille, index de masse corporelle

- Pression artérielle
- Albuminémie
- Créatininémie et clairance à la créatinine
- Taux d'hémoglobine glyquée si diabétique
- Antécédents et comorbidités

Ces données sont non seulement utiles pour connaître l'état de santé du résident au moment de l'étude, mais fournissent également des éléments sur la tenue du dossier de soin en EHPAD. Même si les exigences réglementaires vis-à-vis du dossier patient en EHPAD sont différentes de celle du milieu hospitalier, il va de soi qu'un dossier bien tenu permet de prévenir certaines erreurs, notamment médicamenteuses. Ainsi, pour chaque paramètre dans la première partie du questionnaire, la valeur et la date sont demandés.

La première partie du questionnaire « résident » est illustré dans les figures 21 à 28.

* **Age**
Cochez au plus 1 réponse

≥ 75 ans
 ≥ 85 ans
 ≥ 95 ans

L'âge et le sexe sont des facteurs de risque iatrogène

* **Sexe:**

Féminin Masculin

Figure 21 : Capture d'écran questionnaire "résident" (2) Tranche d'âge et sexe

Poids du résident:
Une mesure du poids du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

• Valeur du poids:

kg
Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

• Date de la dernière mesure:

Format : dd/mm/yyyy

Taille du résident:
Une mesure de la taille du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

• Valeur de la taille:

cm
Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

La taille et le poids du résident permettent de calculer l'indice de masse corporelle, un paramètre indispensable à l'évaluation de l'état nutritionnel.

Figure 22 : Capture d'écran questionnaire "résident" (3) Taille

IMC du résident:

Une mesure de l'IMC du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

? IMC = Index de masse corporelle = poids(kg)/taille(m)²

• Valeur de l'IMC

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

Albuminémie du résident:

Une mesure de l'albuminémie du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

• Valeur de l'albuminémie

g/L

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

• Date de la dernière mesure

Format : dd/mm/yyyy

L'IMC et l'albuminémie sont des marqueurs de l'état nutritionnel. L'albuminémie a une influence sur les médicaments à forte fixation protéique et à faible volume de distribution. Hypo albuminémie = réduction des sites fonctionnels de fixation = augmentation de la forme active libre du médicament.

Figure 23 : Capture d'écran questionnaire "résident" (4) Albuminémie

Pression artérielle du résident:

Une mesure de la pression artérielle du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

Valeurs de la pression artérielle

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

Systolique mmHg

Diastolique mmHg

• Date de la dernière mesure

Format : dd/mm/yyyy

La pression artérielle doit figurer dans le dossier résident. C'est un indicateur de la qualité de la tenue du dossier de soins

Figure 24 : Capture d'écran questionnaire "résident" (5) Pression artérielle

Créatininémie du résident:

Une mesure de la créatininémie du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

Valeur de la créatininémie

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

en $\mu\text{mol/L}$

ou en mg/L

• Date de la dernière mesure

Format : dd/mm/yyyy

Paramètre biologique indispensable au calcul de la clairance à la créatinine.

Figure 25 : Capture d'écran questionnaire "résident" (6) Créatininémie

Clairance à la créatinine du résident:

Une mesure de la clairance à la créatinine du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

• Valeur de la clairance à la créatinine

mL/min

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

• Méthode

Cochez la ou les réponses

Cockcroft
 MDRD
 Autre :

L'évaluation de la fonction rénale chez le sujet âgé permet d'adapter la posologie des médicaments s'éliminant par le rein et d'éviter les surdosages et potentiels effets secondaires (cf. parties 2.3.1.4 et 2.4.1). Ce paramètre permettra de déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale.

Figure 26 : Capture d'écran questionnaire "résident" (7) Clairance à la créatinine

Taux d'hémoglobine glyquée du résident (si diabétique):

Une mesure du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c du résident est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

• Valeur du taux d'hémoglobine glyquée

%

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

• Date de la dernière mesure

Format : dd/mm/yyyy

Les objectifs d'hémoglobine glyquée sont différents en fonction de l'âge et des facteurs de risque du sujet âgé.

Figure 27 : Capture d'écran questionnaire "résident" (8) Hémoglobine glyquée

Comorbidité ou antécédents
Cochez la ou les réponses

<input type="checkbox"/>	Affections cardio-vasculaires (HTA, coronopathie, troubles du rythmes, etc....)	
<input type="checkbox"/>	Affections neuro-psychiatriques (Démences, troubles du comportement, malaises, chute, etc...)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Affections broncho-pulmonaires (Insuffisance, embolie, pneumopathie, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Pathologies infectieuses (locales, générales, infections urinaires basses, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Affections dermatologiques (Escarres, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Affections ostéo-articulaires (Hanche, épaule, polyarthrite, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Affections gastro-entérologiques (Dénutrition, syndromes digestifs, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Affections endocriniennes (Diabète, dysthyroïdie, etc)	
<input type="checkbox"/>	Affections uro-néphrologiques (rétention, insuffisance rénale, etc...)	
<input type="checkbox"/>	Autres domaines (Anémies, cancers, hémopathie, etc...)	

? Répondre dans les champs prévus, en fonction de la sphère atteinte.

Certaines maladies du sujet âgé peuvent avoir des interactions avec le métabolisme et/ou l'effet de certains médicaments. Le risque iatrogène est plus élevé chez un sujet polypathologique.

Figure 28 : Capture d'écran questionnaire "résident" (9) Comorbidités/Antécédents

3.3.4.3.2 Gestion des prescriptions concomitantes

Dans la figure 29 se trouve la partie du questionnaire dédiée aux prescriptions concomitantes. Un document unique regroupant l'ensemble des prescriptions sécurise la préparation, la distribution et l'administration des médicaments. Cependant, le document unique peut impliquer une retranscription préalable qui est source de nombreuses erreurs. Pour éviter cela, il faudrait que l'ensemble des prescripteurs qui interviennent auprès du résident utilisent le même support de prescription (informatique ou non).

Le nombre de ligne de prescription permettra de faire un état des lieux de la consommation médicamenteuse en EHPAD.

SON TRAITEMENT: gestion des prescriptions concomitantes
Noter le nombre de ligne de prescription en fonction de la voie d'administration

Existe-t-il un document unique (informatisé ou non) synthétisant l'ensemble des prescriptions?

Oui Non Sans réponse

Dans le document unique (informatisé ou non) synthétisant l'ensemble des prescriptions, nombre total de lignes de prescriptions, y compris traitements ponctuels ou à la demande?

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

Per-os	<input type="text"/>
Injectable	<input type="text"/>
Collyre	<input type="text"/>
Patch(s)	<input type="text"/>
Aérosol ou système d'inhalation	<input type="text"/>

Figure 29: Capture d'écran questionnaire "résident" (10) Gestion des prescriptions concomitantes

3.3.4.3.3 Médicaments aux propriétés anticholinergiques élevées

L'acétylcholine est un neurotransmetteur jouant un rôle important dans le système nerveux central (mémoire et apprentissage) et périphérique (activité musculaire et fonction végétative). Elle se fixe sur des récepteurs nicotiques et muscariniques qui sont impliqués dans diverses fonctions, notamment la vasodilatation, la bradycardie, la contraction des muscles de la vessie, etc. Certains médicaments ont des propriétés anticholinergiques, c'est-à-dire qu'ils sont des antagonistes des récepteurs cités précédemment. Ces propriétés sont parfois utilisées à des fins thérapeutiques : bronchodilatateurs, antisécrétoires gastriques, vessie instable (incontinence urinaire), antispasmodiques. Dans d'autres cas, ces propriétés constituent de redoutables effets indésirables, notamment chez le sujet âgé, dont les changements pharmacologiques liés à l'âge ont pour

conséquence une plus grande sensibilité au niveau de la vessie (rétention urinaire) et du système nerveux central (démence et confusion) (150).

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques n'ont pas tous le même niveau d'antagonisme et il existe des échelles de risque anticholinergique permettant de classer les médicaments ayant ces propriétés. *L'anticholinergic risk scale* (150) est une échelle à trois niveaux définissant le risque, pour certaines classes médicamenteuses, de provoquer des effets anticholinergiques plus ou moins délétères :

- Le niveau 3 regroupe les molécules avec un effet anticholinergique élevé quelle que soit la dose.
- Le niveau 2 regroupe les molécules ayant un effet anticholinergique dose-dépendant
- Le niveau 1 regroupe les molécules ayant un effet anticholinergique potentiel par affinité pour les récepteurs.

Il existe d'autres échelles sensiblement identiques à *l'anticholinergic risk scale* : *l'Anticholinergic Drug Scale* et *l'Anticholinergic Burden Scale*. Fick et al., dans une étude sur les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie datant de 2012 (108) a regroupé l'ensemble des molécules des trois échelles. C'est à partir de cette étude que la question illustrée en figure 30 a été élaborée. Elle regroupe les médicaments utilisés en France ayant des propriétés anticholinergiques de niveau 2 et 3. Elle permettra à l'issue de l'étude de connaître le taux de consommation de ces médicaments considérés pour certains comme inappropriés chez le sujet âgé.

Le jour de l'enquête, l'un des médicaments ci-dessous est-il prescrit – voire fait l'objet d'une automédication par ce(tte) résident(e) ?	
<p>ANTIPSYCHOTIQUES</p> <input type="checkbox"/> Clozapine (LEPONEX®) <input type="checkbox"/> Loxapine (LOXAPAC®) <input type="checkbox"/> Chlorpromazine (LARGACTIL®) <input type="checkbox"/> Pimozide (ORAP®)	<p>ANTIDEPRESSEURS</p> <input type="checkbox"/> Amitriptyline (ELAVIL®, LAROXYL®) <input type="checkbox"/> Nortriptyline (NORTRILEN®) <input type="checkbox"/> Doxepine (QUITAXON®) <input type="checkbox"/> Clomipramine (ANAFRANIL®) <input type="checkbox"/> Imipramine (TOFRANIL®) <input type="checkbox"/> Trimipramine (SURMONTIL®) <input type="checkbox"/> Amoxapine (DEFANYL®)
<p>ANTIISTAMINIQUES</p> <input type="checkbox"/> Chlorphéniramine (ACTIFED®, HEXAPNEUMINE®, HUMEX®) <input type="checkbox"/> Dexchlorpheniramine (CELESTAMINE®, POLARAMINE®) <input type="checkbox"/> Diphenhydramine (ACTIFED®, NAUTAMINE®) <input type="checkbox"/> Hydroxyzine (ATARAX®) <input type="checkbox"/> Promethazine (PHENERGAN®, FLUISEDAL®, RHINATHIOL®, TUSSIDEAL®, ALGOTROPYL®) <input type="checkbox"/> Cyproheptadine (PERIACTINE®) <input type="checkbox"/> Brompheniramine (DIMEGAN®) <input type="checkbox"/> Doxylamine (DONORMYL®) <input type="checkbox"/> Dimenhydratate (MERCALM®, NAUSICALM®) <input type="checkbox"/> Loratadine (CLARYTINE®)	<p>ANTIMUSCARINIQUES</p> <input type="checkbox"/> Flavoxate (URISPAS®) <input type="checkbox"/> Oxybutynine (DITROPAN®, DRIPTANE®, ZATUR®) <input type="checkbox"/> Tolterodine (DETRUSITOL®) <input type="checkbox"/> Trospium (CERIS®) <input type="checkbox"/> Solifénacine (VESICARE®)
<p>ANTISPASMODIQUES</p> <input type="checkbox"/> Atropine (toutes voies d'administrations confondues) <input type="checkbox"/> Clinidium (en association) (LIBRAX®) <input type="checkbox"/> Scopolamine (SCOBUREN®, SCOPODERM®)	<p>ANTICHOLINERGIQUES INHALES</p> <input type="checkbox"/> Ipratropium (ATROVENT®)
<p>ANTI-PARKINSONIENS</p> <input type="checkbox"/> Trihexyphenidyl (ARTANE®, PARKINANE®)	

Figure 30 : Capture d'écran questionnaire "résident" (11) Médicaments anticholinergiques

3.3.4.3.4 Maladie d'Alzheimer, démence apparentée et bon usage des neuroleptiques

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés est un enjeu de santé publique. Près de 350 000 personnes bénéficient en France d'une prise en charge pour affection de longue durée de type « maladie d'Alzheimer et maladies apparentées » (ALD 25). Etroitement liée au vieillissement de la population et à l'allongement de la durée moyenne de vie, cette affection devrait continuer à progresser dans les prochaines années. De nombreux EHPAD sont spécialisés dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées. Les questions illustrées dans la

figure 31 permettent d'estimer le nombre de résidents atteint de cette pathologie, le score MMS pour chaque résident atteint ainsi que l'éventuel traitement médicamenteux mis en place.

SON TRAITEMENT: Médicaments neuroleptiques/antipsychotiques & maladie d'alzheimer

Le(a) résident(e) est-il(elle) atteint(e) de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée ?

Oui Non Sans réponse

Indiquez la valeur du dernier score au Mini-Mental State (MMS)

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

Le(a) résident(e) prend-t-il(elle) un ou des traitement(s) pour une maladie d'Alzheimer ou pour une démence apparentée ?

Oui Non Sans réponse

Le(s)quel(s)?

Cochez la ou les réponses

Donezepil (ARICEPT®)

Galantamine (REMINYL®)

Memantine (EBIXA®)

Rivastigmine (EXELON®)

? Si la(es) prescription(s) du résident comporte(nt) une des molécules ci-dessus cochez la case correspondante.

Figure 31 : Capture d'écran questionnaire "résident" (12) Maladie d'Alzheimer et démences apparentées

L'utilisation des neuroleptiques chez le sujet âgé de plus de 75 ans est à éviter. En effet, les effets indésirables de la plupart des molécules de cette classe sont accrus dans cette population (151).

Les neuroleptiques sont notamment utilisés chez le sujet âgé dément ayant des troubles du comportement à type d'agressivité ou d'agitation. En 2010, la revue Prescrire a fait un point sur cette utilisation, avec les conclusions suivantes (152) :

- Un traitement par un neuroleptique classique ou atypique augmente la mortalité des patients âgés déments
- Un essai en double aveugle a montré une diminution statistiquement significative de la mortalité à l'arrêt du neuroleptique (risperidone ou haloperidol dans la majorité des cas)
- Une méta-analyse concernant la risperidone a montré une augmentation des décès par cause vasculaire par rapport au placebo

Si l'on souhaite synthétiser la balance bénéfico risque de l'utilisation des neuroleptiques, des données (153) montrent que si l'on traitait 1000 personnes ayant des troubles du comportement avec neuroleptique atypique pendant 12 semaines, on observerait :

- une diminution des troubles du comportement chez 91 à 200 patients;
- 10 décès supplémentaires ;
- 18 accidents vasculaires cérébraux dont la moitié serait sévère;
- des troubles de la marche chez 58 à 94 patients.

La balance bénéfico-risque des neuroleptiques utilisés dans les troubles du comportement chez le patient dément est défavorable.

La HAS recommande de limiter la prescription de neuroleptiques chez le sujet âgé dément et a mis au point dans ce but un indicateur d'alerte iatrogénique mesurant l'exposition des malades Alzheimer aux neuroleptiques.

D'autre part, deux études démontrent le caractère inapproprié d'une prescription de neuroleptiques chez le sujet âgé :

Fick et al. (108)	Laroche et al. (106)
<p>Recommandation : antipsychotiques classiques et atypiques : Eviter</p> <p>« les neuroleptiques augmentent le risque d'accident vasculaire cérébral et la mortalité chez le sujet âgé dément »</p> <p>Niveau de preuve : 2 – Grade : A</p>	<p>Recommandation : neuroleptiques phénotiaziniques : Eviter</p> <p>« aggravation de l'état cognitif du malade dément » (effets anticholinergiques)</p>

Notons cependant que la risperidone possède une autorisation sur le marché dans l'indication : « agressivité persistante en cas de démence Alzheimer chez le patient à risque pour un traitement de courte durée en cas d'échec des mesures comportementales »

La figure 32 est une capture d'écran de la question relative aux prescriptions de neuroleptiques.

Enfin, une question complémentaire est posée sur la surveillance cardiaque préalable à l'instauration d'un neuroleptique. En effet, tous les neuroleptiques présentent un risque d'allongement de l'espace QT, de torsade de pointe et de fibrillation ventriculaire. Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme afin de mesurer l'espace QT avant l'instauration du traitement (accord professionnel) (154).

Le jour de l'enquête, l'un des médicaments neuroleptiques/antipsychotiques ci dessous est-il prescrit à ce(tte) résident(e) ?

NB: Veuillez renseigner le dosage et la posologie dans le cadre prévu à cet effet

PHENOTHIAZINES	BUTYROPHENONES	THIOXANTHENES
<input type="checkbox"/> Chlorpromazine (LARGACTIL®) <input type="checkbox"/> Thioridazine (MELLERIL®) <input type="checkbox"/> Fluphénazine (MODITEN®, MODECATE®) <input type="checkbox"/> Périciazine, propériciazine (NEULEPTIL®) <input type="checkbox"/> Lévo-promazine (NOZINAN®) <input type="checkbox"/> Pipotiazine (PIPORTIL®) <input type="checkbox"/> Cyamémazine (TERCIAN®) <input type="checkbox"/> Perphénazine (TRILIFAN RETARD®)	<input type="checkbox"/> Pipampérone (DIPIPERON®) <input type="checkbox"/> Dropéridol (DROLEPTAN®) <input type="checkbox"/> Haloperidol (HALDOL®) <input type="checkbox"/> Penfluridol (SEMAP®)	<input type="checkbox"/> Zuclopenthixol (CLOPIXOL®) <input type="checkbox"/> Flupentixol (FLUANXOL®)
DIAZEPINES et OXAZEPINES		
<input type="checkbox"/> Clozapine (LEPONEX®) <input type="checkbox"/> Loxapine (LOXAPAC®) <input type="checkbox"/> Quetiapine (XEROQUEL®) <input type="checkbox"/> Asenapine (SYCREST®)		
BENZAMIDES	AUTRES	
<input type="checkbox"/> Amisulpiride (SOLIAN®) <input type="checkbox"/> Sulpiride (DOGMATIIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL®) <input type="checkbox"/> Sultopride (BARNETIL®) <input type="checkbox"/> Tiapride (TIAPRIDAL®, EQUILIUM®)	<input type="checkbox"/> Olanzapine (ZYPREXA®, ARKOLAMYL®, ZYPADHARA® génériques) <input type="checkbox"/> Aripiprazole (ABILIFY®) <input type="checkbox"/> Risperidone (RISPERDAL®, BELIVON®, RISETAR®) <input type="checkbox"/> Paliperidone (INVEGA®, XEPLION®) <input type="checkbox"/> Pimozide (ORAP®) <input type="checkbox"/> Carpipramine (PRAZINIL®) <input type="checkbox"/> Tetrabenazine (XENAZINE®,	
<p>Si le traitement neuroleptique/antipsychotique est une instauration pour le résident, une surveillance cardiaque (ECG) a-t-elle été réalisée au préalable?</p> <p> <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input checked="" type="radio"/> Sans réponse </p>		

Figure 32 : Capture d'écran questionnaire "résident" (13) Neuroleptiques

3.3.4.3.5 Médicaments à surveillance particulière : les AVK

Plus de 1% de la population française est traitée par un AVK. Si cette classe médicamenteuse a prouvé son efficacité pour prévenir les complications liées à certaines pathologies du sujet âgé, notamment la fibrillation auriculaire, elle est également pourvoyeuse de nombreux EIGM. En effet, les résultats des enquêtes ENEIS 2004 et 2009 montrent qu'un EIGM sur trois est associé à un traitement anticoagulant, dont 50% concerne les AVK. Les anticoagulants sont responsables d'environ 24% des causes d'hospitalisations pour EIGM. Il peut s'agir d'un simple hématome ou d'une hémorragie articulaire à ponctionner, mais également d'événements beaucoup plus graves comme une hémorragie cérébrale mettant en jeu le pronostic vital. D'une manière générale, les événements indésirables liés aux AVK sont toujours problématiques et nécessitent une prise en charge rapide. En cas de chute ou de traumatisme chez un sujet âgé sous AVK les conséquences peuvent être dramatiques sans une prise en charge adéquate.

La prescription d'un AVK chez un sujet âgé doit susciter un questionnement permanent du médecin : mon patient est-il en situation de fragilité ? Comporte-t-il des risques de chutes ? Prend-il des psychotropes ? Quels sont les traitements en cours qui pourraient interagir avec le traitement AVK ? Dans tous les cas, le rapport bénéfice / risque doit être évalué pour chaque sujet âgé, puis réévalué régulièrement.

La prescription des AVK dans la population âgée nécessite donc des précautions particulières, notamment un suivi biologique avec mesure de la coagulation du sang mesurée en International Normalized Ratio (INR). Ce suivi est mensuel lorsque le traitement est équilibré. En dehors de ce suivi biologique, il est nécessaire de savoir reconnaître les signes cliniques d'un surdosage aux AVK afin de pouvoir réagir rapidement et de mettre en place une thérapeutique adaptée. Ceci passe par l'éducation du patient, mais également par la formation et la sensibilisation du personnel dans le contexte d'un EHPAD. Les infirmières, les aides-soignantes et les aides médico-psychologiques font parties des personnes les plus au contact des résidents. Ce sont donc les personnes à sensibiliser en priorité sur les signes de surdosage aux AVK et la conduite à tenir devant un INR anormale. Cette conduite à tenir peut faire l'objet d'un protocole rédigé en collaboration avec le médecin coordonnateur et signé par ce dernier, permettant à l'IDE d'entreprendre des soins en l'absence d'un médecin, en tenant compte des résultats de l'INR (arrêt de l'AVK, administration de vitamine K orale, etc.). La surveillance d'un traitement AVK est permanente, chaque introduction ou retrait de traitement, chaque maladie intercurrente - notamment digestive (diarrhée ou vomissement) - doit motiver un contrôle de l'INR.

Si le résident est autonome dans son EHPAD et qu'il a des capacités cognitives conservées, il peut suivre seul son traitement et noter les prises et les résultats d'INR sur un carnet d'information et de suivi (modèle de carnet disponible sur le site de l'ANSM). Si le résident n'est pas autonome vis à

vis de son traitement, c'est le personnel soignant de l'EHPAD qui assure le suivi et la traçabilité du traitement AVK.

Les figures 33 à 35 sont des captures d'écran de la partie du questionnaire relative au traitement par AVK et à son suivi. La présence de certaines données (Indication, INR cible, suivi biologique, etc.) dans le dossier du résident est indispensable pour sécuriser le suivi du résident sous AVK.

SON TRAITEMENT: Médicaments à surveillance particulière (1)

Le jour de l'enquête, un anti-vitamine K est-il prescrit à ce(tte)résident(e) ?

Oui Non Sans réponse

Nom de l'anti-vitamine K:

Cochez au plus 1 réponses

Fluidione (PREVISCAN®)
 Warfarine (COUMADINE®)
 Acénocoumarol (SINTROM®, MINI-SINTROM®)

Motif de la prescription:

Cochez la ou les réponses

Fibrillation auriculaire
 Valvulopathie mitrale
 Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués
 Prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine
 Traitement des TVP / EP et prévention de récurrences, en relais de l'héparine
 Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche
 Autre :

Il est important de tracer l'indication du traitement AVK dans le dossier du résident pour que tous les professionnels exerçant auprès du résident aient accès à cette information.

Figure 33 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14) AVK

La date d'initiation du traitement est-elle disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

La valeur du dernier INR est-elle disponible dans le dossier ?

Oui Non Sans réponse

L'INR cible (en fonction de l'indication) est-il disponible dans le dossier ?

Oui Non Sans réponse

Le rythme des contrôles d'INR est-il disponible dans le dossier?

Oui Non Sans réponse

Le contrôle est-il inférieur ou égal à 1 mois ?

Oui Non Sans réponse

La date d'initiation permet de savoir depuis combien de temps le résident consomme des AVK.

La valeur du dernier INR permet de savoir si le traitement est bien équilibré et de réagir rapidement face à un INR anormal.

L'INR cible est différent en fonction de l'indication. Il est dans tous les cas situé dans une fourchette entre 2 et 4,5. Il doit être connu par tous les professionnels de santé exerçant autour du résident. Un INR qui sort de la cible est un INR anormal et doit faire l'objet d'une conduite à tenir.

L'INR doit être contrôlé tous les mois à minima.

Figure 34 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14bis) AVK

Un antiagrégant plaquettaire (exemple: kardegic, plavix, duoplavin) est-il associé?

Oui Non Sans réponse

Lequel?
Cochez la ou les réponses

Acetylsalicylate de Lysine (KARDEGIC®, ASPEGIC NR®)

Clopidogrel (PLAVIX®)

Acide acetylsalicylique + Clopidogrel (DUOPLAVIN®)

Un antifongique oral (ex : Fluconazole, Amphotéricine B, Miconazole, Itraconazole), est-il associé ?

Oui Non Sans réponse

Les agents antiplaquettaires interagissent avec les AVK et augmentent les risques d'hémorragie. Cette association peut se faire dans des contextes bien particuliers (pose de stent notamment) et doit être encadrée et surveillée par un spécialiste.

Certains antifongiques comme le miconazole sont contre-indiqués, d'autres comme le fluconazole sont déconseillés chez le patient sous AVK. Ces molécules augmentent les effets des AVK et donc les risques de surdosage et d'hémorragie

Figure 35 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14ter) AVK

3.3.4.3.6 Médicaments à surveillance particulière : marge thérapeutique étroite

Les changements pharmacologiques liés à l'âge rendent le sujet âgé particulièrement sensible aux médicaments dont la marge thérapeutique est étroite. En effet, les moindres capacités de métabolisation et d'élimination urinaire chez ce sujet ont pour conséquence une augmentation de la concentration plasmatique et tissulaire de ces médicaments provoquant des effets indésirables, voire des surdosages. Chez le sujet âgé, il convient donc d'établir une surveillance renforcée à l'instauration et tout au long d'un traitement par un médicament dont la marge thérapeutique est faible.

Les figures 36 et 37 contiennent des questions sur deux médicaments dont la marge thérapeutique est étroite : la digoxine et l'insuline.

SON TRAITEMENT: Médicaments à surveillance particulière (2)

Le jour de l'enquête, un traitement par digoxine est-il prescrit pour ce(tte) résident(e)?

Oui Non Sans réponse

Une surveillance de la digoxinémie est-elle mise en place?

Oui Non Sans réponse

Figure 36 : Capture d'écran questionnaire "résident" (15) Digoxine

L'utilisation de la digoxine chez le sujet âgé nécessite une surveillance renforcée : digoxinémie régulière et clairance à la créatinine à chaque introduction de traitement qui altèrent la fonction rénale.

La digoxine possède trois indications : l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire. Ce n'est cependant plus un médicament de première intention dans certaines de ces indications. Sa surveillance repose sur une adaptation des posologies en fonction des concentrations plasmatiques, surtout en cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale, ainsi que sur la recherche des symptômes de surdosage (troubles digestifs, bradycardie) (115). D'après la liste de Laroche et al., les sujets âgés sont plus sensibles à l'action de la digoxine. Une digoxinémie supérieure à 1,2 ng/ml et/ou une posologie supérieure à 0,125 mg/j sont considérées comme inappropriées chez le sujet âgé. Au-delà de ces concentrations plasmatiques, le risque d'effet indésirable dépasse largement le bénéfice sur la fonction cardiaque (106).

<p>Le jour de l'enquête, un traitement par insuline est-il prescrit à ce(tte) résident(e)?</p> <p> <input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans réponse </p>
<p>Laquelle?</p> <p> <input type="text"/> </p>
<p>Une surveillance du bilan glucidique est-elle mise en place?</p> <p> <input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans réponse </p>
<p>A quelle fréquence?</p> <p> <input type="text"/> fois par </p> <p><i>Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ</i></p>

Figure 37 : Capture d'écran questionnaire "résident" (16) Insuline

L'insuline est indiquée chez le sujet âgé diabétique après échec d'une monothérapie par metformine ou bien après échec d'une bithérapie associant systématiquement la metformine à un autre antidiabétique oral. Chez le sujet âgé polypathologique, les objectifs glycémiques sont moins strictes que chez le sujet âgé en bonne santé. En EHPAD, il est recommandé d'utiliser un schéma d'insuline basale avec une ou deux injections d'insuline glargine (Lantus®) par jour, ce schéma réduisant le risque d'hypoglycémie. Dans la plupart des cas, les schémas en multi-injections sont à éviter. La glycémie devra être surveillée régulièrement en fonction du type d'insuline et du protocole d'administration.

3.3.4.3.7 Traitement antalgique

La figure 38 contient des questions relatives au traitement antalgique du résident : nom et posologie du ou des médicament(s) prescrit(s), réévaluation du traitement et traçabilité de cette réévaluation.

SON TRAITEMENT: Antalgiques

Le jour de l'enquête, un ou des antalgiques(s) (y compris ceux avec la mention "si douleur" ou "si besoin" ou faisant l'objet d'une prescription anticipée), est(sont)-t-il(s) prescrit(s) à ce(tte) résident(e)?

Oui Non Sans réponse

Merci de compléter le tableau ci-dessous:

	Nom de spécialité ou DCI	Posologie/jour
Antalgique 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antalgique 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antalgique 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antalgique 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antalgique 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Le traitement antalgique a-t-il fait l'objet d'une réévaluation?

Oui Non Sans réponse

La réévaluation à eu lieu il y a:

jour(s)

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

La réévaluation du traitement antalgique a-t-elle été tracée (mention écrite) dans le dossier patient?

Oui Non Sans réponse

Figure 38 : Capture d'écran questionnaire "résident" (17) Traitement antalgique

La figure 39 contient une question relative à l'évaluation de la douleur.

La dernière évaluation de la douleur (EN, EVS, Doloplus, Algoplus, ECPA) a eu lieu il y a:

jour(s)

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ

? ECPA: Echelle Comportementale de la Douleur chez la Personne Agée

EVS: Echelle Verbale Simple

EN: Echelle Numérique

Figure 39 Capture d'écran questionnaire "résident" (17bis) Traitement antalgique

3.3.4.3.8 Traitements divers

- Diurétiques et laxatifs (figure 40)

The screenshot shows a questionnaire interface with a title bar 'SON TRAITEMENT: Divers'. It contains two questions, each with a grey header and a white response area. The first question asks if diuretics were prescribed, with radio buttons for 'Oui', 'Non' (selected), and 'Sans réponse'. The second question asks if laxatives were prescribed, with radio buttons for 'Oui', 'Non', and 'Sans réponse' (selected).

Figure 40 : Capture d'écran questionnaire "résident" (18) Diurétiques et Laxatifs

Les questions relatives aux prescriptions de traitements diurétiques et laxatifs permettront de connaître la consommation de ces médicaments dans les EHPAD. Les listes de Laroche et al. et de Beers et al. contiennent deux classes médicamenteuses inappropriées parmi les diurétiques et les laxatifs :

- Diurétiques : la spironolactone à une posologie supérieure à 25 mg/jour est considérée comme inappropriée chez le sujet âgé en cas d'insuffisance cardiaque (risque élevé d'hyperkaliémie) ou en cas d'association avec un AINS, un IEC, un ARAII ou du potassium. Sa prescription est à éviter chez le sujet âgé insuffisant cardiaque ou rénal (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (niveau de preuve modéré ; grade de la recommandation : A) (108).
- Laxatifs : tous les laxatifs stimulants sont inappropriés chez le sujet âgé. Ils exacerbent l'irritation colique (106).

- Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) (figure 41)

Le jour de l'enquête, un Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP) -- ex: omeprazole (MOPRAL®), esomeprazole (INEXIUM®), lansoprazole (LANZOR®) -- est-il prescrit à ce(tte) résident(e) ?

Oui
 Non
 Sans réponse

Le(s)quel(s)? complétez le tableau SVP

	Nom de spécialité ou DCI	Posologie (/jour)
IPP	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>

Motif de la prescription
Cochez la ou les réponses

- Eradication de Helicobacter pylori
- Ulcère duodéal évolutif
- Ulcère gastrique évolutif
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal
- Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS
- Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque
- Traitement symptomatique du RGO
- Oesophagite par RGO
- Traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO
- Syndrome de Zollinger Ellison
- Aucune de ces indications
- Non retrouvé dans le dossier

Figure 41 : Capture d'écran questionnaire "résident" (19) IPP

Les IPP sont des médicaments largement prescrits chez le sujet âgé. Ils ne sont pas inappropriés dans cette population, mais sont sources de potentielles interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments :

- Modification de l'absorption de certains médicaments par modification du pH gastrique (augmentation de l'absorption de la digoxine par exemple)
- Interaction avec les glycoprotéines P lors du transport et de la distribution
- Inhibition enzymatique du CYP2C19 : augmentation des concentrations des médicaments substrats de ce cytochrome (inhibition puissante avec l'oméprazole)
- Suspicion d'interaction entre les IPP et le clopidogrel (diminution de l'efficacité antiagrégante plaquettaire)

Par ailleurs, certaines études ont récemment démontré que la prise au long cours d'un IPP serait susceptible d'augmenter le risque fracturaire (155). L'étude de Roulet et al. a décrit les cas de pharmacovigilance et les différentes méta-analyses sur la consommation des IPP au long cours (155) : en dehors de l'augmentation du risque fracturaire, cette consommation au long cours augmenterait le risque d'infections pulmonaires et digestives, de néphrite tubulo-interstitielle, de cancer digestif, de carence en vitamine B12, en fer ou en magnésium et de pharmacodépendance (effet rebond à l'arrêt).

3.3.4.3.9 Antibiotiques

Les figures 42 et 43 contiennent des questions relatives à la prescription d'antibiotique (indication, spécialité prescrite, posologie et durée prévisionnelle de traitement), à la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h et à la traçabilité de cette réévaluation dans le dossier de soin.

SON TRAITEMENT: Antibiotiques

Le jour de l'enquête, une antibiothérapie est-elle prescrite à ce(tte) résident(e) ?

Oui
 Non
 Sans réponse

Dans quelle(s) indication(s)?

Le(s)quel(s)? Merci de compléter le tableau ci-dessous

	Spécialité ou DCI	Posologie	Durée prévisionnelle de traitement (en jours)
Antibiotique 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotique 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotique 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotique 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

? Dans le cas des formes orales, une unité correspond à 1 comprimé ou une gélule, etc...
Dans le cas des formes injectables, un unité correspond à 1 ampoule, 1 flacon, etc...

Figure 42 : Capture d'écran questionnaire "résident" (20) Antibiotiques

Une réévaluation de l'antibiothérapie a-t-elle été réalisée?
<input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans réponse
La réévaluation à eu lieu à: <i>Cochez au plus 1 réponses</i>
<input type="checkbox"/> J2 <input type="checkbox"/> J3 <input type="checkbox"/> >J3
La réévaluation a-t-elle été tracée (mention écrite) dans le dossier patient?
<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input checked="" type="radio"/> Sans réponse

Figure 43 : Capture d'écran questionnaire "résident" (20bis) Antibiotiques

3.4 Résultats et interprétation

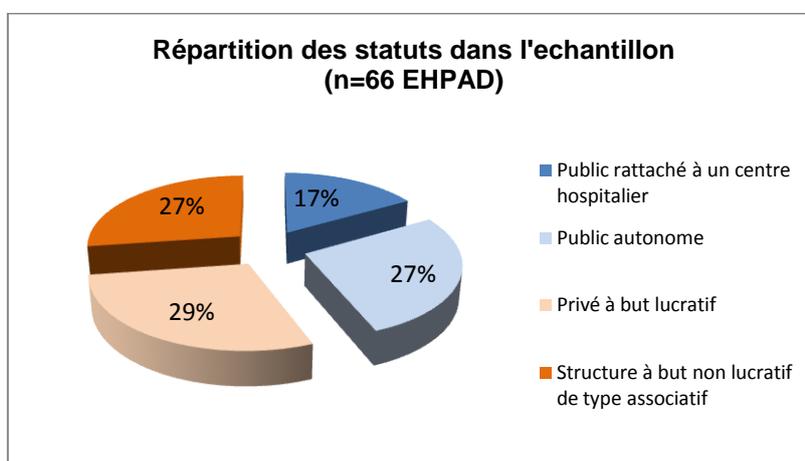
3.4.1 Questionnaire « Données administratives »

3.4.1.1 Taux de réponse et de participation

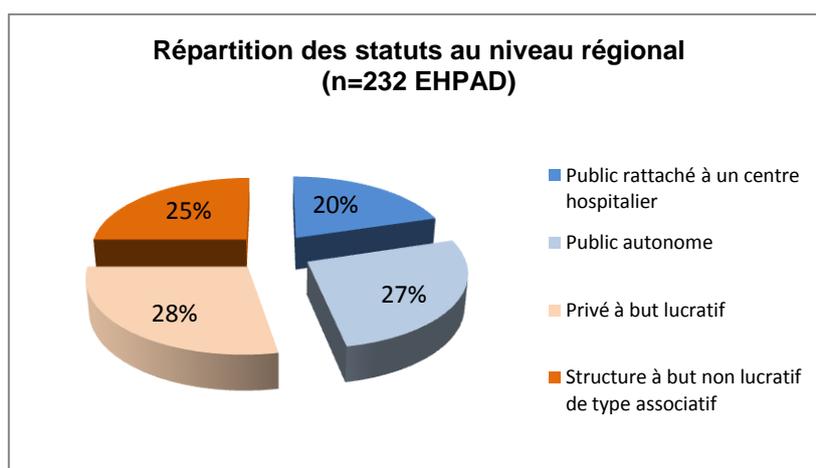
Sur les 234 directions d'EHPAD sollicitées, 114 ont répondu à l'invitation à participer, soit un taux de réponse de 49%. Parmi ces 114 réponses, 66 EHPAD ont accepté de participer à l'enquête, soit un taux de participation de 58%.

3.4.1.2 Statut des établissements de l'échantillon / régionale

Les statuts des EHPAD participants se répartissent de la façon suivante :



Les statuts des EHPAD de la région Basse-Normandie se répartissent de la façon suivante :



Un test statistique d'ajustement a été réalisé afin de savoir si on observait une différence significative entre les statuts de l'échantillon et ceux de la région. Ce test révèle qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative ($p=0,9014$). L'échantillon est donc représentatif des établissements de la région.

3.4.1.3 Effectifs de l'échantillon

Les 66 EHPAD participants représentent un effectif de 5818 résidents de plus de 75 ans, soit 87% de l'effectif total.

3.4.1.4 Nombre de médecins traitants libéraux

Il y a **732** médecins traitants libéraux intervenant dans les 66 EHPAD participants, soit en moyenne **11,6** médecins traitants par EHPAD (IC à 95% = [9,4-13,8])

3.4.1.5 Nombre de pharmacies d'officine libérales fournissant des médicaments

Les EHPAD qui ne possèdent pas de pharmacie à usage intérieur ou qui ne sont pas rattachées à un centre hospitalier se fournissent en médicaments auprès d'environ 1,8 pharmacies d'officines libérales (min : 1 officine ; max : 11 officines) (IC à 95% = [1,3-2,3]).

D'autre part, **56%** des EHPAD ont signé une convention pharmaceutique avec une ou plusieurs pharmacies d'officine libérales. Pour rappel, ces conventions, dont le principe a été introduit par l'article 88 de la loi de financement de la sécurité social (LFSS) pour 2007, précisent les conditions destinées à garantir la qualité et la sécurité de la dispensation pharmaceutique ainsi que le bon usage des médicaments en lien avec le médecin coordonnateur. Un arrêté ministériel, en préparation, doit définir un modèle type de convention (art. L. 5126-6-1 du CSP). Toutefois, il existe déjà des modèles de convention élaborés par des prestataires privés (50).

3.4.1.6 Pondération des résultats

Afin que nos résultats soit représentatifs des établissements de la région Basse-Normandie, nous avons procédé à une pondération pour les résultats des deux questionnaires :

- Questionnaire « Circuit du médicament » : les résultats ont été pondérés en fonction du statut de l'établissement :
 - o un établissement privé à but lucratif de l'échantillon représente 3,823 établissements du même statut en région ;
 - o un établissement à but non lucratif de type associatif représente 3,412 établissements du même statut en région ;

- un établissement public autonome représente 4,133 établissements du même statut en région ;
- un établissement public rattaché à un centre hospitalier représente 3,917 établissements du même statut en région
- Questionnaire « Résidents » : les résultats ont été pondérés à en comparant la population des plus de 75 ans par établissement (déclarée lors de l'enquête) à la population des plus de 75 ans dans les EHPAD de la région estimé en fonction de la capacité d'accueil de chaque établissement (cette population est estimée à environ 14 390 résidents) :
 - 1^{ère} pondération : chaque questionnaire « Résidents » complété par un établissement représente une certaine proportion des résidents de plus de 75 ans de cette établissement, un coefficient de pondération a donc été introduit pour chaque questionnaire « résidents » pour qu'il représente son établissement ;
 - 2^{ème} pondération : cette pondération prend en compte l'influence du statut de l'EHPAD sur la proportion des résidents de plus de 75 ans.

3.4.2 Questionnaire « Circuit du médicament »

NB : 61 EHPAD ont répondu intégralement au questionnaire « circuit du médicament », seuls ces résultats ont été pris en compte. Par ailleurs, n'apparaîtront les résultats en fonction du statut de l'EHPAD que si ces résultats diffèrent significativement du taux global.

3.4.2.1 La prescription

Les résultats relatifs à la prescription ont été synthétisés dans le tableau 11 et détaillés par la suite :

Informatisation	La prescription est informatisée dans 70% des EHPAD
Document unique	Il existe un document unique de prescription dans 75% des EHPAD
Prescriptions formulées à l'oral	Des prescriptions formulées à l'oral par le médecin concernent 77% des EHPAD
Retranscription	Les prescriptions sont retranscrites dans 56% des EHPAD

Tableau 11: Prescription en EHPAD

3.4.2.1.1 Informatisation

La prescription est informatisée dans **70%** des EHPAD. Parmi ces EHPAD :

- **60%** possèdent une prescription intégralement informatisée
- **40%** possèdent une prescription partiellement informatisée

Il existe une différence significative entre les établissements publics et privés. En effet les taux d'informatisation de la prescription en fonction du statut des EHPAD sont les suivants

- 82% des EHPAD privés à but lucratif
- 82% des structures à but non lucratif de type associatif
- 53% des EHPAD publics autonomes
- 52% des EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

Il ressort des commentaires émis par les participants que l'informatisation de la prescription est dépendante de l'adhésion des médecins traitants libéraux au logiciel métier proposé par l'établissement (pour les EHPAD privés).

L'informatisation de la prescription permet de sécuriser le circuit du médicament et d'éviter certaines erreurs. Cependant elle comporte également des risques propres d'erreur (cf. 2.4.5.1.1).

3.4.2.1.2 Document unique

Dans **75%** des EHPAD, il existe un document unique (informatisé ou non) regroupant l'ensemble des prescriptions médicales. Ce document permet théoriquement de prévenir certaines erreurs d'omission ou de doublon de traitement.

3.4.2.1.3 Prescriptions formulées à l'oral

Dans certaines conditions bien particulières des prescriptions peuvent être formulées à l'oral par le médecin (notamment par téléphone). Cette pratique concerne environ **77%** des EHPAD, avec la distribution suivante :

- 88% des EHPAD privés à but lucratif (6,3 prescriptions par mois en moyenne)
- 70% des structures à but non lucratif de type associatif (13,0 prescriptions par mois en moyenne)
- 87% des EHPAD publics autonomes (5,9 prescriptions par mois en moyenne)
- 58% des EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier (3,3 prescriptions par mois en moyenne)

Le nombre moyen de prescriptions par EHPAD formulées à l'oral est de **13,0 prescriptions** par mois. (IC à 95% = [9,3-16,7])

Il ressort des commentaires émis par les participants que les prescriptions formulées à l'oral concernent certains médicaments particuliers, notamment les AVK dont la posologie doit être modifiée rapidement devant un INR en dehors de sa zone thérapeutique.

3.4.2.1.4 Retranscription

Les prescriptions sont retranscrites (recopiage ou saisie informatique) par les infirmier(e)s dans **56%** des EHPAD, avec la distribution suivante :

- 59% des EHPAD privés à but lucratif
- 59% des structures à but non lucratif de type associatif
- 67% des EHPAD publics autonomes
- 33% des EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

Rappelons que 6% à 18% des erreurs médicamenteuses sont liées à la retranscription (139) (140).

3.4.2.2 *Détention et stockage des médicaments*

Le stockage des médicaments a lieu dans un local fermé à clé ou sécurisé dans **95%** des EHPAD. D'autre part, **83%** des EHPAD possèdent une dotation de médicament pour besoins urgents, et **86%** une trousse ou un chariot d'urgence. Certains commentaires des participants insistent sur l'absence de stock « sauvage » et sur la présence d'une liste de médicaments identifiée et validée par un médecin.

3.4.2.3 La préparation des doses à administrer (PDA)

Les résultats relatifs à la PDA ont été synthétisés dans le tableau 12 et détaillés par la suite :

Réalisation de la PDA	La PDA est réalisée à 46% par une ou des pharmacie(s) d'officine, à 42% dans l'EHPAD (salle de soins) et à 12% par une pharmacie à usage intérieur.
Préparation des traitements	La PDA est réalisé simultanément pour plusieurs résidents dans 52% des cas
Responsabilité de la PDA	La PDA est réalisée sous la responsabilité d'une IDE dans 91% des EHPAD
Pratiques déclarées lors de la préparation des traitements	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pratiques d'écrasement des comprimés et d'ouverture des gélules dans 85% des EHPAD ○ Mélange des poudres dans un même diluant dans 80% des EHPAD
Préparation des solutions ou gouttes buvables	<ul style="list-style-type: none"> ○ Elles ont préparées à l'avance dans 46% des établissements, avec un délai moyen de 8,2h entre la préparation et l'administration ○ Elles sont mélangées ensemble dans 31% des EHPAD ○ Elles sont préparées nominativement dans 91% des EHPAD

Tableau 12: Préparation des doses à administrer

La préparation des doses à administrer est réalisée :

- par une ou plusieurs pharmacies d'officine dans **46%** des EHPAD ;
- par le personnel soignant de l'établissement dans **42%** des EHPAD ;
- par une pharmacie à usage intérieur dans **12%** des EHPAD.

Par ailleurs, l'enquête met en évidence que la préparation des traitements est réalisée simultanément pour plusieurs résidents dans **52%** des cas avec des disparités de ce taux en fonction du statut :

- 40% dans les EHPAD privés à but lucratif
- 53% dans les structures à but non lucratif de type associatif
- 46% dans les EHPAD publics autonomes
- 73% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

3.4.2.3.1 Responsabilité de la PDA

La PDA est réalisée sous la responsabilité d'un(e) IDE (vérification par l'infirmier(e) des doses préparées) dans 91% des EHPAD. Dans un EHPAD sur dix, la PDA est donc réalisée par une autre personne que l'IDE.

3.4.2.3.2 Préparation des traitements

Quatre-vingt cinq pour cent des EHPAD déclarent écraser les comprimés et ouvrir les gélules si le résident présente un trouble de la déglutition ou une incapacité à prendre son traitement par voie orale. Cette pratique est la même quelque soit le statut de l'EHPAD, hormis les EHPAD rattachés à un centre hospitalier ou elle est un peu moindre (75%).

De plus, **80%** des EHPAD déclarent mélanger ensemble dans un diluant (eau gélifiée, compote, yaourt, fromage blanc, confiture, etc.) les poudres issues de l'écrasement des comprimés et de l'ouverture des gélules.

3.4.2.3.3 Modalités de préparation des solutions ou gouttes buvables

Les solutions ou gouttes buvables sont préparées à l'avance dans **46%** des établissements participants. Le délai moyen entre la préparation des solutions buvables et l'administration au résident est de 8,2h (IC à 95% = [5,4-11,0]) avec une disparité dans ces pratiques selon le statut (résultats non significatifs) :

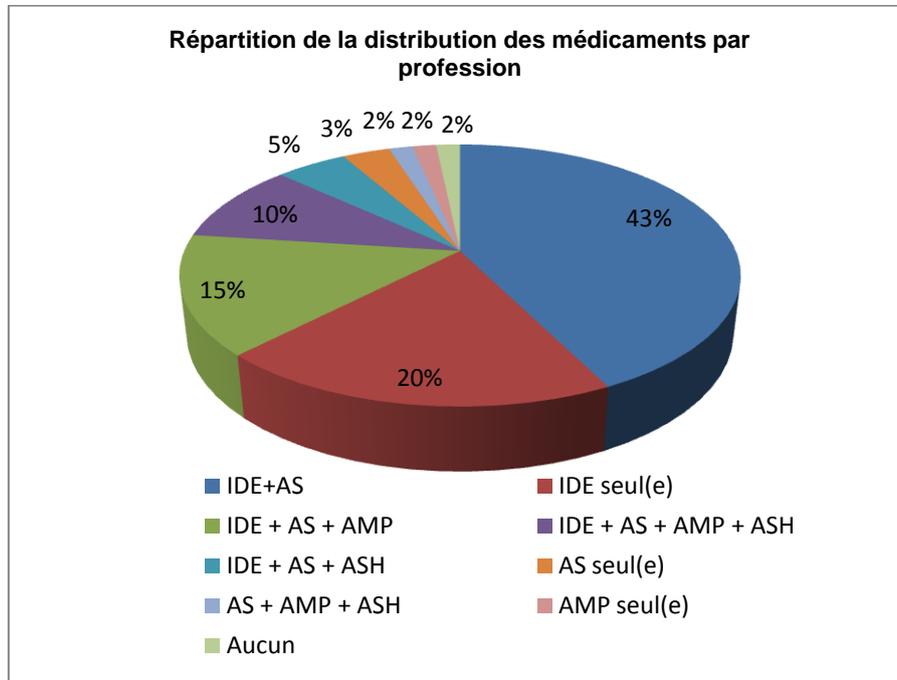
- 9,2h dans les EHPAD privés à but lucratif
- 7,6h dans les structures à but non lucratif de type associatif
- 4,3h dans les EHPAD publics autonomes
- 10,7h dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

De plus, si plusieurs solutions ou gouttes buvables sont prescrites pour un même résident, ces dernières sont mélangées ensemble dans **31%** des EHPAD.

Enfin, **91%** des EHPAD préparent leur solutions ou gouttes buvables de manière nominative (un flacon nominatif par résident)

3.4.2.4 Distribution des médicaments

3.4.2.4.1 Répartition de la distribution des médicaments par profession



La distribution des médicaments est réalisée à **43%** par un binôme infirmier(e) / aide-soignante, à **20%** par l'infirmier(e) seule, et à **15%** par un trio infirmier(e) / aide-soignante / aide médico-psychologique.

3.4.2.4.2 Horaires de distribution

Les horaires de distribution sont **fixes** pour la totalité des EHPAD (en général 8h, 12h, 18h et 21h). Certains médicaments nécessitent cependant d'être distribués à des horaires particuliers (les médicaments cités par les participants sont les antiparkinsoniens, le calcium, les bisphosphonates, les morphiniques et les anti-vitamines K), ce qui est le cas pour **95%** des EHPAD.

3.4.2.4.3 Vérification de l'ordonnance médicale

L'ordonnance médicale est vérifiée lors de la distribution des médicaments dans **42%** des EHPAD. Les résultats montrent de fortes disparités en fonction des statuts :

- 53% dans les EHPAD privés à but lucratif
- 27% dans les structures à but non lucratif de type associatif
- 39% dans les EHPAD publics autonomes
- 64% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

3.4.2.5 Administration des médicaments

3.4.2.5.1 Traçabilité de l'administration

L'administration des médicaments est tracée dans **73,2%** des EHPAD, avec de fortes disparités en fonction du statut de l'EHPAD :

- 94% dans les EHPAD privés à but lucratif
- 64% dans les structures à but non lucratif de type associatif
- 53% dans les EHPAD publics autonomes
- 82% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

Cette traçabilité est réalisée en une fois pour l'ensemble des patients dans **40%** des EHPAD et « résident par résident » dans **60%** des EHPAD avec encore une fois des disparités importantes en fonction du statut :

	Traçabilité réalisée en une fois pour l'ensemble des résidents	Traçabilité réalisé "Résident par résident"
Privé à but lucratif	25%	75%
Structure à but non lucratif de type associatif	45%	65%
Public autonome	12%	88%
Public rattaché à un centre hospitalier	89%	11%

Lorsque l'EHPAD héberge des résidents autonomes vis-à-vis de leur traitement, ce qui est le cas pour 62% des établissements, la traçabilité pour ces résidents est réalisée dans 50% des EHPAD. Les commentaires des participants laissent à penser que cette traçabilité est réalisée par l'IDE.

3.4.2.6 Documents institutionnels et protocoles

- **Guide de bon usage du médicament chez la personne âgée** : il existe un guide de bon usage du médicament chez la personne âgée consultable par l'ensemble du personnel soignant dans **30%** des EHPAD.

- **Liste de médicaments à utiliser préférentiellement chez la personne âgée** : il existe une liste de médicaments à utiliser préférentiellement chez la personne âgée dans **33%** des EHPAD.

- **Protocoles thérapeutiques et de soins** : parmi les **69%** d'EHPAD possédant des protocoles thérapeutiques ou des protocoles de soin :
 - **76%** possèdent un protocole « prise en charge de la douleur »
 - **28%** possèdent un protocole « bon usage des antibiotiques »
 - **48%** possèdent un protocole « anticoagulants / anti-vitamines K »
 - **48%** possèdent un protocole « diabète / insuline »
 - **52%** possèdent un protocole « adaptation de la posologie des anti-vitamines K en fonction des résultats de l'INR et/ou de conduite à tenir en cas de surdosage »

3.4.2.7 Transfert du résident

Lors du transfert d'un résident (urgences, consultation chez un spécialiste), 85% des EHPAD fournissent systématiquement un compte-rendu ou un résumé de soins infirmier à l'établissement ou le spécialiste destinataire. D'autre part, 92% des EHPAD transmettent l'ensemble des prescriptions en cours.

3.4.2.8 Synthèse des points critiques

Les résultats relatifs au questionnaire « circuit du médicament » montrent l'existence de pratiques considérées comme « à risque iatrogène » pour le résident :

- **l'absence de document unique dans un EHPAD sur quatre ;**
- **des retranscriptions de traitement dans la moitié des EHPAD ;**
- **des pratiques d'écrasement de comprimés, d'ouverture de gélules et de mélange des poudres générées dans la grande majorité des EHPAD ;**
- **des préparations de solutions ou de gouttes buvable à l'avance avec un délai moyen entre la préparation et l'administration très élevé, mettant en péril la stabilité de ces préparations, d'autant plus si les gouttes ou solutions buvables sont mélangées ensemble ;**
- **une absence de la vérification de l'ordonnance lors de la distribution dans un peu moins d'un EHPAD sur deux ;**
- **une absence de traçabilité des traitements administrés dans un EHPAD sur quatre ;**
- **une absence de protocoles de soins ou thérapeutiques dans un EHPAD sur trois.**

Ces résultats confirment l'existence d'un réel besoin d'amélioration des pratiques dans les EHPAD de la région, en particulier sur les points critiques listés ci-dessus.

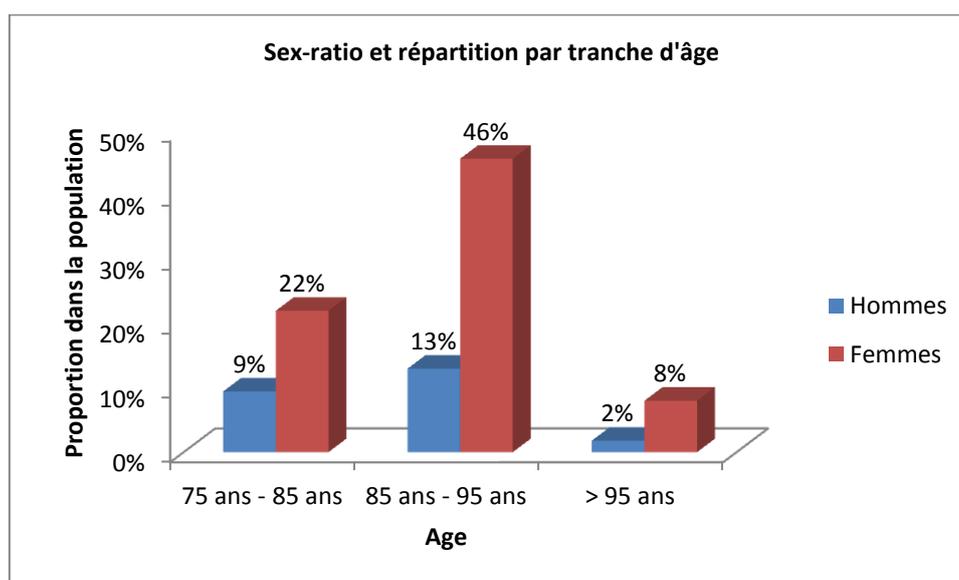
3.4.3 Questionnaires « Résidents »

Au total, 828 questionnaires « résidents » ont été complétés par les EHPAD participants.

3.4.3.1 *Eléments cliniques et biologiques.*

3.4.3.1.1 Tranche d'âge et sexe

- Le sex-ratio est d'environ **1 : 3**, avec **76% de femmes et 24% d'hommes**. Quelle que soit le sexe, la tranche d'âge prédominante est celle des **85-95 ans**.



3.4.3.1.2 Taille et poids

- Le poids et la taille ont été retrouvés respectivement dans **98,2% et 60,5%** des dossiers de soins. Les poids et tailles moyennes par sexe sont les suivants :

	Hommes	Femmes
Poids	70,2 kg (IC à 95% = [68,3-72,1])	57,8 kg (IC à 95% = [56,7-58,9])
Taille	166,2 cm (IC à 95% = [164,9-167,5])	155,2 cm (IC à 95% = [154,5-155,9])

3.4.3.1.3 Pression artérielle

- On retrouve une valeur de la pression artérielle dans **90,8%** des dossiers de soins. La médiane de la pression artérielle pour les hommes et les femmes est de 130 mmHg pour la pression systolique et de 70 mmHg pour la pression diastolique. La population est donc globalement normo-tendue. Les pressions artérielles moyennes par sexe sont les suivantes :

	Hommes		Femmes	
Pression artérielle	Systolique	Diastolique	Systolique	Diastolique
		126,5 mmHg (IC à 95% = [124,0-129,0])	69,0 mmHg (IC à 95% = [60,5-76,5])	129,0 mmHg (IC à 95% = [127,6-130,4])

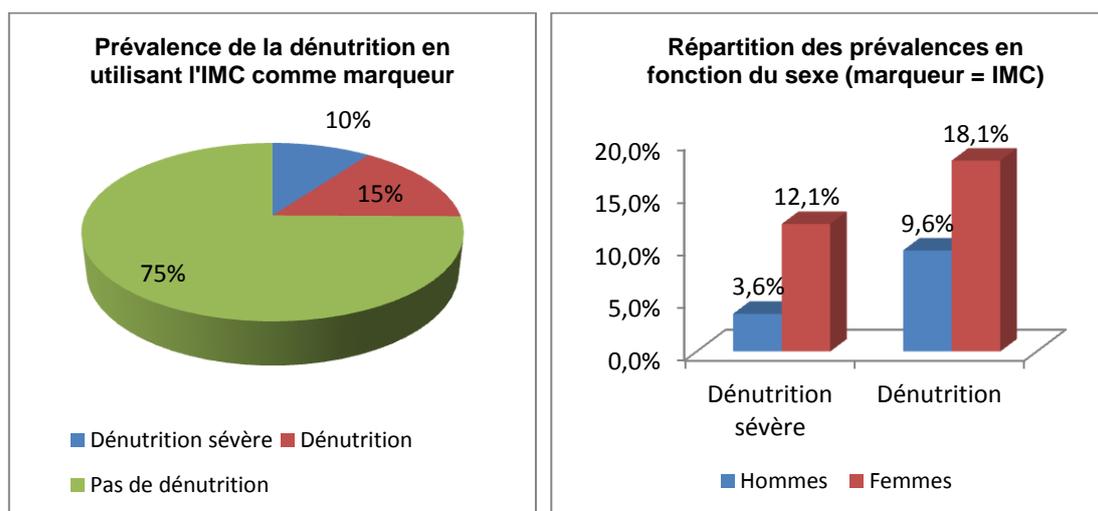
3.4.3.1.4 Indice de Masse Corporelle (IMC) et albuminémie

- Contexte :** L'IMC et l'albuminémie sont deux marqueurs plus ou moins spécifiques de la dénutrition du sujet âgé. Rappelons que certains médicaments comme les anti-vitamines K, vont se lier en quasi-totalité sur l'albumine plasmatique. Cette fraction de médicament liée est inactive. En cas d'hypoalbuminémie, les sites de liaisons du médicament à l'albumine plasmatique sont saturés et la fraction libre du médicament augmente, exposant à un risque de surdosage. Pour ces raisons et parce qu'elle rend le sujet âgé plus fragile, la dénutrition est donc un facteur de risque pour la survenue d'un évènement iatrogène: un sujet âgé dénutri sera plus exposé aux effets indésirables médicamenteux. D'après la Haute Autorité de Santé, les critères de la dénutrition chez le sujet âgé sont les suivants :

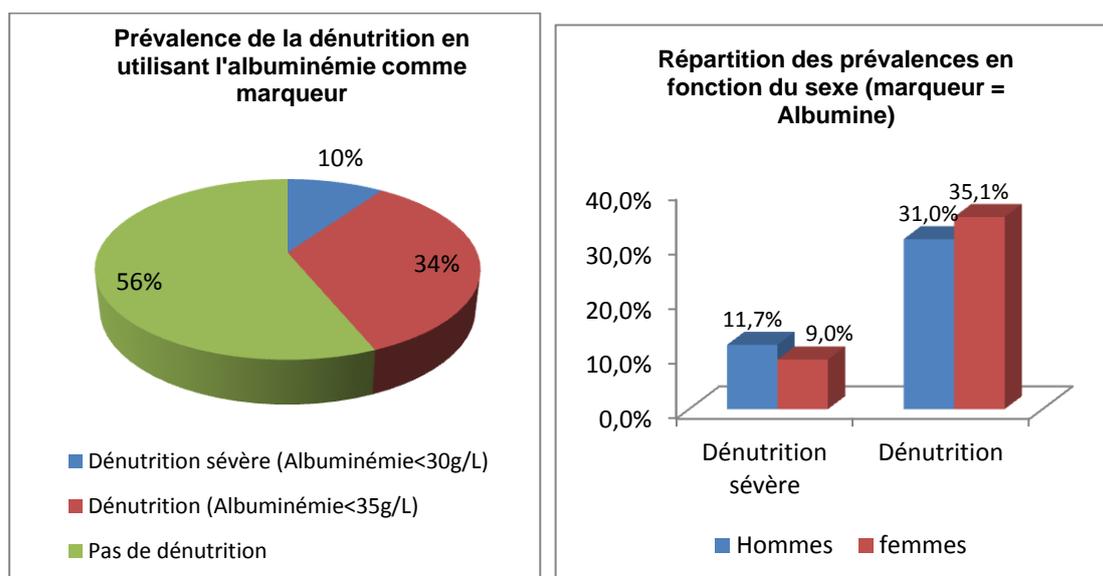
Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> Perte de poids : $\geq 5\%$ en 1 mois, ou $\geq 10\%$ en 6 mois ET/OU IMC < 21 ET/OU Albuminémie < 35 g/l 	<ul style="list-style-type: none"> Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois ET/OU IMC < 18 ET/OU Albuminémie < 30 g/l

- Résultats :**
 - L'IMC et l'albuminémie ont été retrouvés respectivement dans **57% et 52%** des dossiers de soins.
 - La prévalence de la dénutrition dans les EHPAD bas-normands diffère significativement selon le marqueur utilisé :

- Elle est de **25%** si on utilise l'IMC comme marqueur avec la répartition suivante selon la sévérité de la dénutrition et le sexe :



- Elle est de **44%** si on utilise l'albuminémie comme marqueur avec la répartition suivante selon la sévérité de la dénutrition et le sexe :



Que l'on utilise l'albuminémie ou l'IMC comme marqueur de la dénutrition, la prévalence de la dénutrition sévère est la même. La différence observée pour la dénutrition peut s'expliquer car l'albuminémie est un marqueur moins spécifique de la dénutrition : plusieurs paramètres physiologiques la font varier, notamment la présence d'un syndrome inflammatoire.

3.4.3.1.5 Créatininémie et clairance à la créatinine

- **Contexte :** La créatininémie et la clairance à la créatinine permettent d'estimer la fonction rénale, c'est-à-dire la capacité du rein à éliminer un médicament. Un sujet âgé insuffisant rénal est donc plus exposé au risque de surdosage et de iatrogénie lors de la prise de médicaments dont la voie principale d'élimination est le rein. Pour information, voici les différents stades de l'insuffisance rénale :

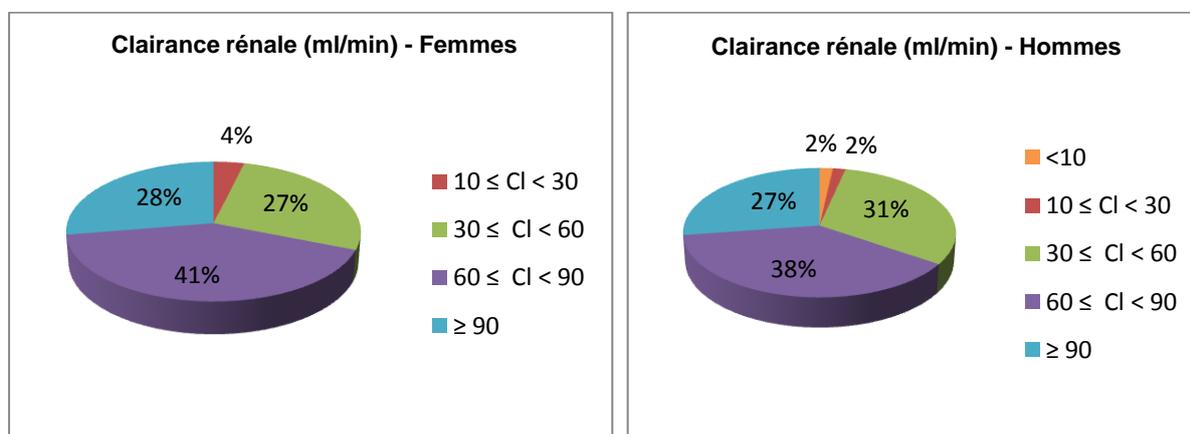
Stade	Clairance à la créatinine
Stade 0 : Pas d'insuffisance rénale	Clairance > 90 ml/min
Stade 1 : Maladie rénale chronique	60 ml/min > clairance > 90 ml/min
Stade 2 : Insuffisance rénale chronique modérée	30 ml/min > clairance > 60 ml/min
Stade 3 : Insuffisance rénale chronique sévère	15 ml/min > clairance > 30 ml/min
Stade 4 : Insuffisance rénale chronique terminale	Clairance < 15 ml/min

- **Résultats :**

- On retrouve une valeur de la créatininémie dans **89%** des dossiers de soins. Les créatininémies moyennes par sexe sont les suivantes :

	Hommes	Femmes
Créatininémie	95,7 $\mu\text{mol/L}$ (IC à 95% = [89,9-101,5])	75,5 $\mu\text{mol/L}$ (IC à 95% = [71,8-79,9])

- On retrouve une valeur de la clairance à la créatininémie dans **84%** des dossiers de soins. Les valeurs des clairances rénales en fonction de sexe se répartissent de la façon suivante :

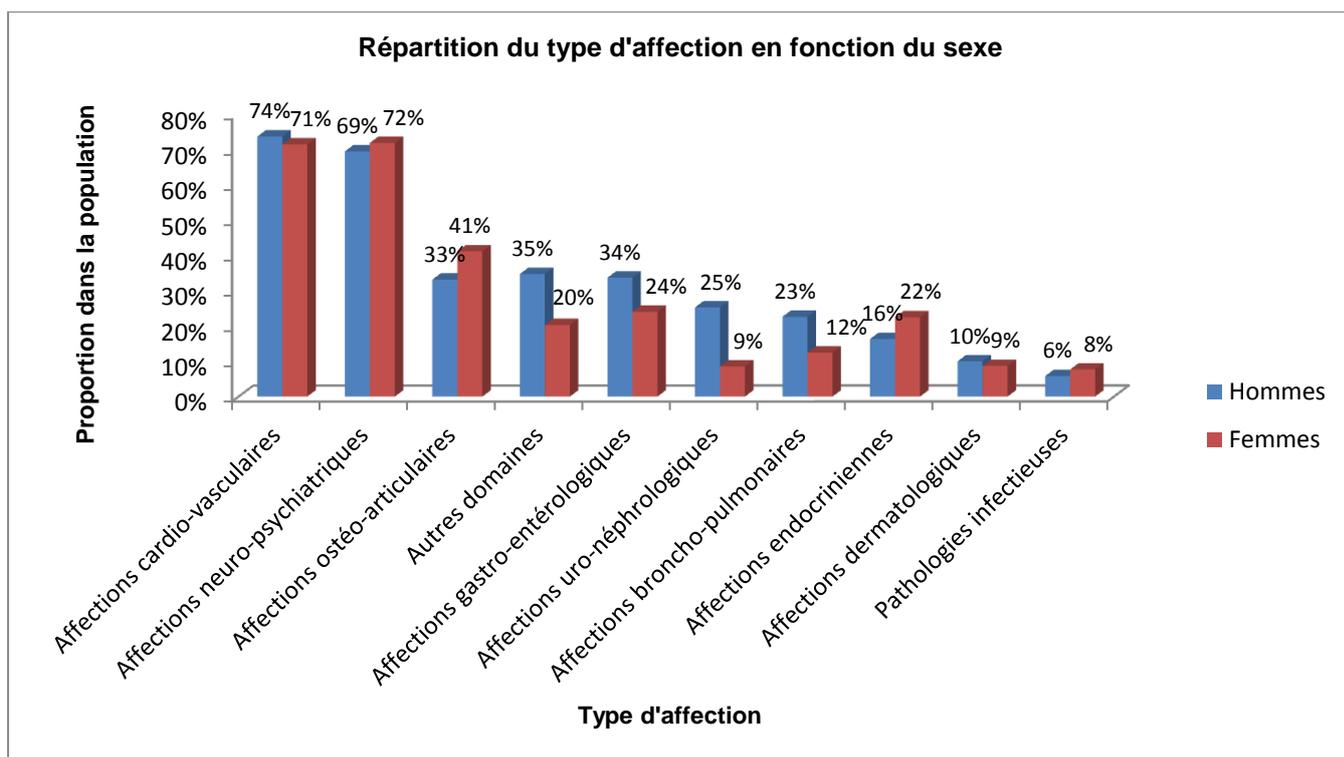


Ainsi, la prévalence de l'insuffisance rénale modérée à sévère s'élève à **31%** chez les femmes de plus de 75 ans et à **35%** chez les hommes de plus de 75 ans.

NB : Les clairances rénales ont été estimées avec le MDRD dans **83%** des cas, avec la formule de Cockroft & Gault dans **15%** des cas et avec la formule CDK-EPI dans **2%** des cas. Bien que ces formules ne donnent pas exactement le même résultat pour estimer la clairance rénale (l'équation de Cockroft & Gault sous-estimerait la fonction rénale du sujet âgé, alors que l'équation MDRD sous-estimerait le DFG chez les patients maigres et les diabétiques de type 1, cf. 2.4.1.1.1), les résultats ont été présentés ensemble pour faciliter la lecture. Ce biais volontaire ne fait pas significativement varier la prévalence de l'insuffisance rénale modérée à sévère dans la population.

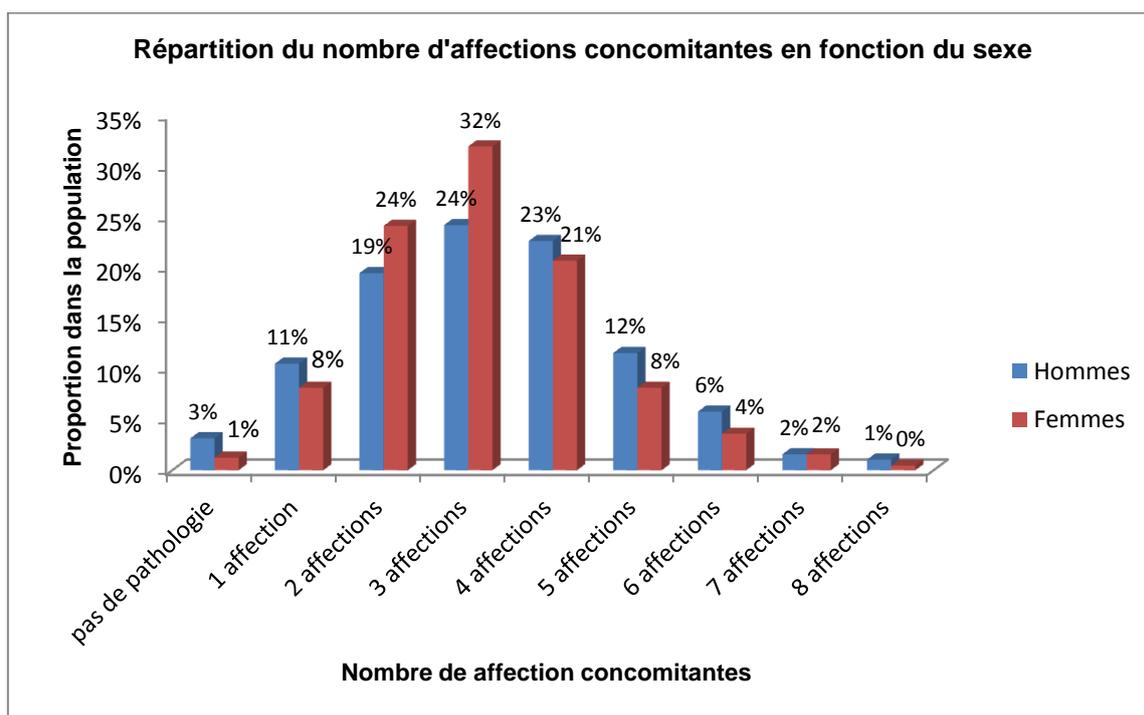
3.4.3.2 Antécédents et co-morbidités

- Les affections dont les résidents des EHPAD bas-normands sont atteints se répartissent comme suit



Les affections neuropsychiatriques (démences, troubles du comportement, malaises, chute, etc.) et les affections cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronopathie, trouble du rythme, etc.) prédominent nettement dans la population, puisqu'elles atteignent plus de deux tiers des sujets âgés de plus de 75 ans. Ces résultats sont quasi-semblables à ceux de la littérature, notamment ceux de l'étude EHPA 2007 réalisée par la DREES (25)(cf.2.2.1.2.2)

- Le nombre d'affections concomitantes dans la population suit la distribution suivante :



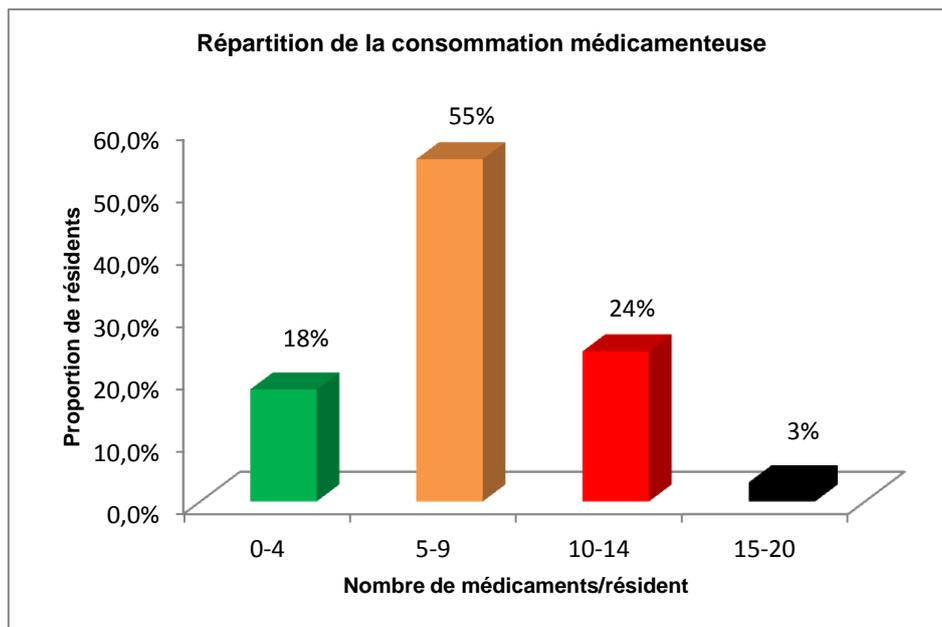
La polyopathie est un important facteur de risque iatrogénique. Le sujet âgé polyopathologique est fragile et exposé aux effets indésirables et interactions médicamenteuses. Les hommes comme les femmes souffrent en moyennes de **trois types d'affections** différentes. Ce chiffre ne peut pas être comparé avec les données de l'enquête EHPA 2007, car cette dernière a fait une analyse plus fine du nombre de pathologies, tandis que nos résultats permettent uniquement de donner un nombre moyen d'affection par résident. Une affection regroupe un ensemble de pathologies : par exemple, les affections cardiovasculaires regroupent l'hypertension artérielle ; l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, etc. Plus de deux sujets âgés de plus de 75 ans sur trois sont polyopathologiques (ils cumulent plus de 3 types d'affections différentes).

3.4.3.3 Prescriptions concomitantes

3.4.3.3.1 Nombre de lignes de prescription

De nombreuses études montrent que la fréquence des effets indésirables augmente quasi linéairement avec le nombre de médicaments prescrits. Un effet indésirable survient chez 4 % des patients qui prennent moins de 5 médicaments et chez 54 % de ceux qui prennent plus de 15 médicaments (111) (63). La polymédication est un important facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse.

- Chaque prescription contient en moyenne **7,7 médicaments** (IC à 95% = [7,5-7,9]) dont :
 - 92,0% de formes « Per-os »
 - 1,8% de formes « Injectables »
 - 2,7% de formes « Collyres »
 - 1,8% de formes « Patchs »
 - 1,7% de formes « Aérosols/Système d'inhalation »
- Le nombre de médicament par résident est réparti de la façon suivante :



Le nombre moyen de médicaments par prescription est supérieur aux données de l'enquête EHPA 2007 (7,7 vs 6,5 médicaments par prescription). D'autre part, un peu moins de un résident sur trois consomme plus de 10 médicaments par jour : on peut considérer cette tranche comme à risque élevé d'effet indésirable médicamenteux.

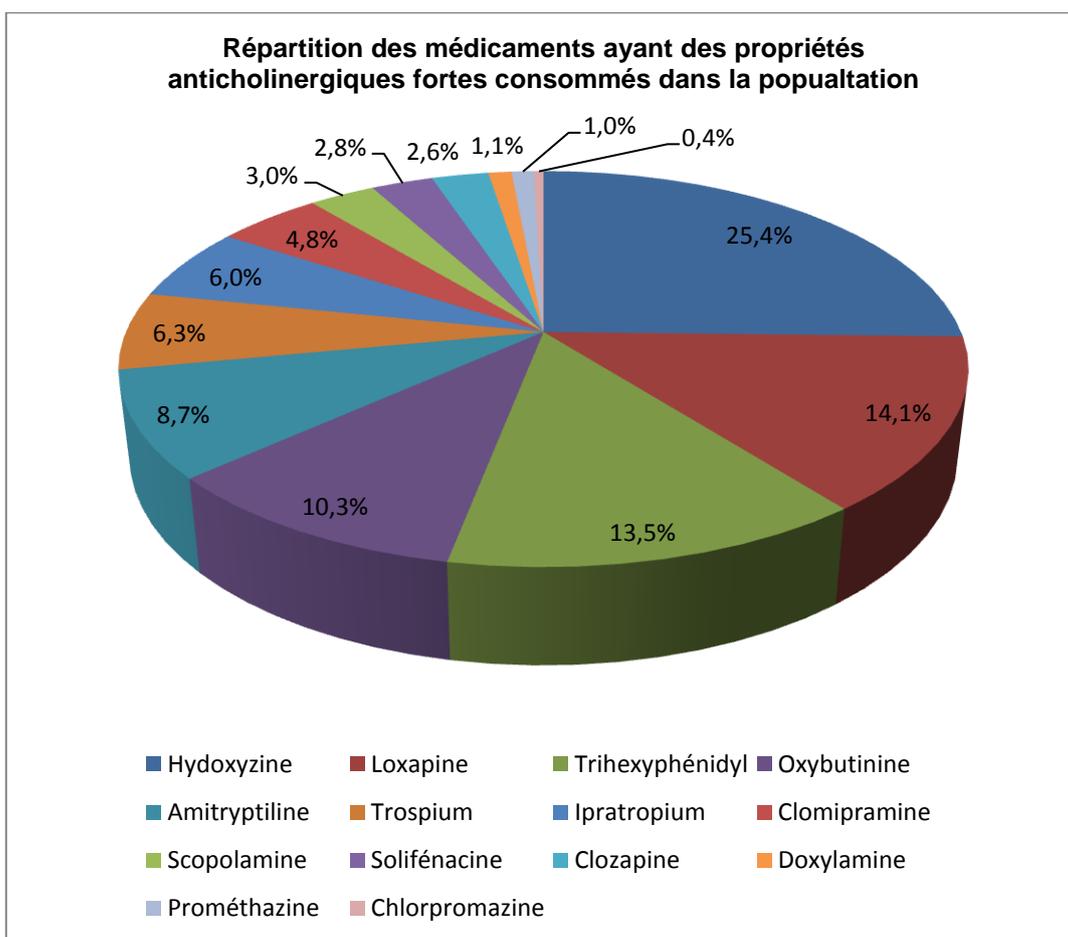
3.4.3.4 Classe thérapeutique à risque iatrogène

3.4.3.4.1 Consommation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques fortes

- **Contexte :** Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques fortes sont inappropriés chez les sujets âgés de plus de 75 ans chez qui ils provoquent de nombreux effets délétères : rétention urinaire, fièvre, délires, hallucination, confusion mentale, hypertension artérielle, sécheresse des muqueuses, etc. (cf. 3.3.4.3.3)

- **Résultats :** des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques fortes sont consommés par **10%** des résidents, avec la distribution suivante par statut:
 - 7,6% dans les EHPAD privés à but lucratif
 - 6,1% dans les structures à but non lucratif de type associatif
 - 15,5% dans les EHPAD publics autonomes
 - 10,5% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier
 → Il y a deux fois plus de prescription de médicaments à propriétés anticholinergiques dans les structures publiques que dans les structures privées.

Les molécules consommées se répartissent de la façon suivante :



Les cinq molécules ayant des propriétés anticholinergiques (ACH) les plus consommées parmi les 14 molécules déclarées sont les suivantes :

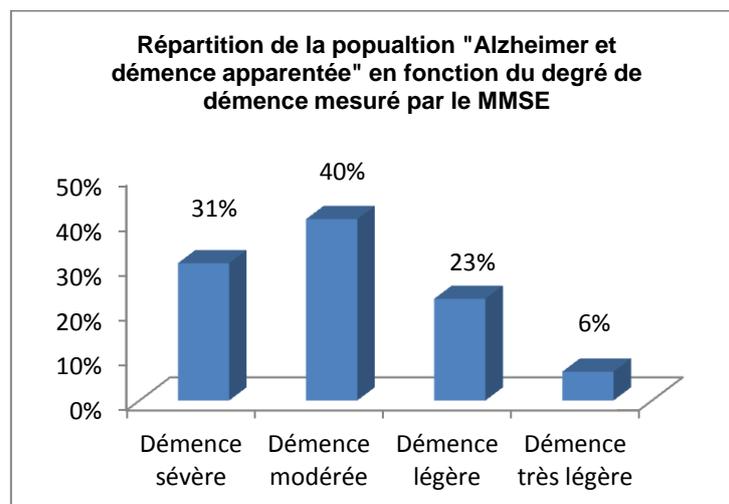
- (1) Hydroxyzine (ATARAX®) : un antihistaminique de 1^{ère} génération, utilisé chez le sujet âgé pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives
→ Propriétés ACH de niveau 3;

- (2) Loxapine (LOXAPAC®) : un neuroleptique antipsychotique utilisé chez le sujet âgé dans les troubles du comportement à type de psychose ou de délire
→ Propriétés ACH niveau 2 ;
- (3) Trihexyphénylidyl (ARTANE® ou PARKINANE®) : classe des antiparkinsoniens
→ Propriétés ACH niveau 3 ;
- (4) Soléfinacine (VESICARE®) : utilisée dans l'incontinence urinaire
→ Propriétés ACH niveau 2 ;
- (5) Amitriptyline (LAROXYL®) : utilisé dans la dépression ou les douleurs neuropathiques
→ Propriétés ACH niveau 3.

3.4.3.5 Médicaments neuroleptiques, maladie d'Alzheimer et démence apparentée

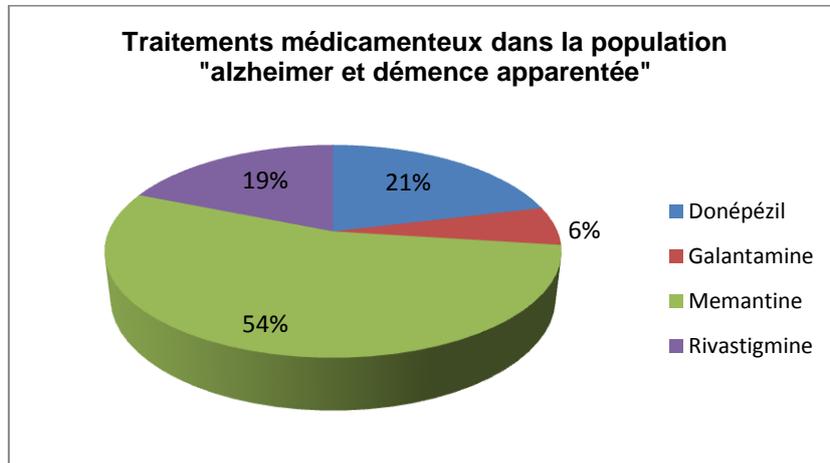
3.4.3.5.1 Maladie d'Alzheimer et démence apparentée

- **Prévalence dans la population** : Environ **54%** des résidents ont été diagnostiqués comme ayant une maladie d'Alzheimer ou une démence apparentée. Le Mini-Mental-State Examination (MMSE) est un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne. Il est employé à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence. La répartition des scores MMS dans la population « maladie d'Alzheimer et démences apparentées » est la suivante :



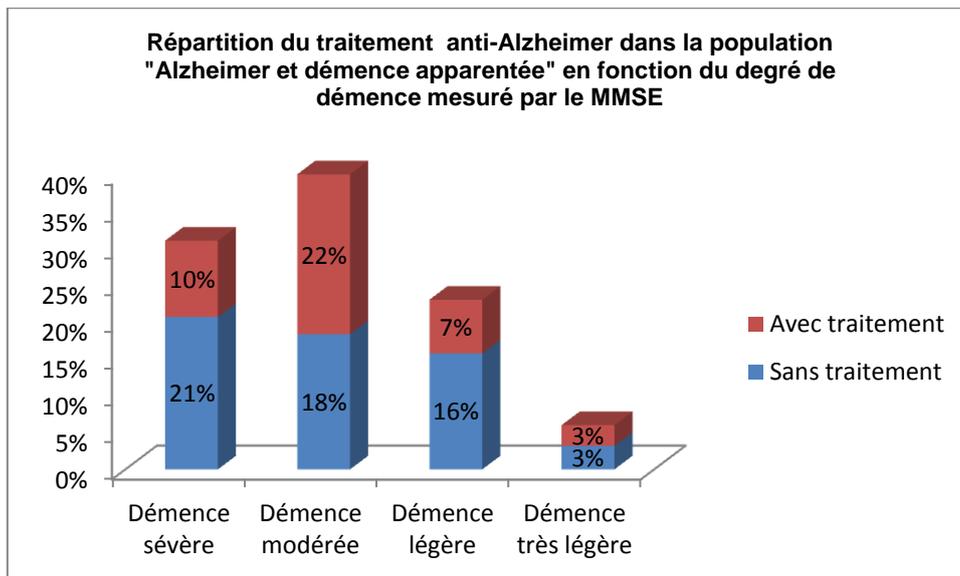
29 < MMS < 24 : Démence très légère
 24 < MMS < 19 : Démence légère
 18 < MMS < 10 : Démence modéré
 MMS < 10 : Démence sévère

- **Traitements médicamenteux** : Environ **36%** des résidents ayant une maladie d'Alzheimer ou une démence apparentée ont un traitement anti-Alzheimer. Les molécules consommées se répartissent de la façon suivante :



La mémantine en monothérapie est utilisée majoritairement. En cas de bithérapie, on retrouve systématiquement la Mémantine associé majoritairement au Donépézil (résultats non significatifs, la population recevant une bithérapie étant très faible).

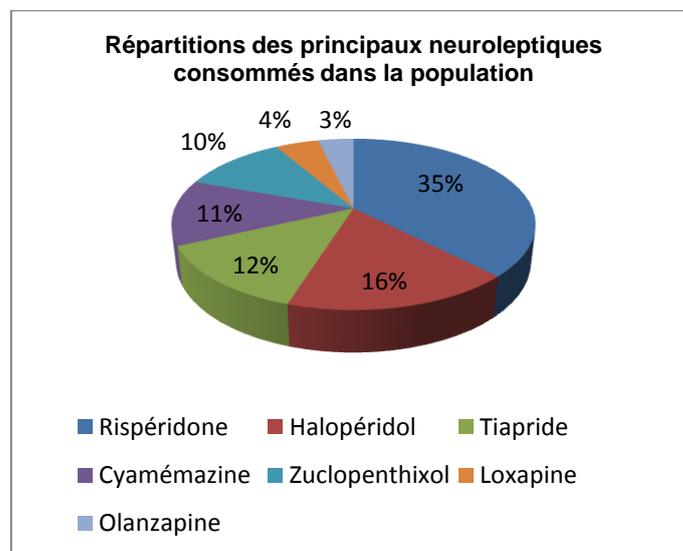
Depuis 2012, l'utilisation de ces médicaments est controversée. Selon la Haute Autorité de Santé : « l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer n'est pas démontré ». Une récente étude (156) a cependant démontré que la poursuite d'un traitement serait bénéfique dans les formes modérée à sévères : « Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer modérée ou sévère, la poursuite du traitement avec le donépézil a été associée à des bénéfices cognitifs qui dépassent la différence minimale cliniquement importante et à des bénéfices fonctionnels significatifs aux cours des 12 mois », concluent les auteurs. La proportion de résidents sous traitement anti-Alzheimer en fonction du stade de la démence suit la distribution suivante :



3.4.3.5.2 Consommation de médicaments neuroleptiques

- **Dans la population des résidents de plus de 75 ans :** l'enquête révèle que **24%** des résidents prennent un ou des traitements neuroleptiques, soit plus d'un résident sur cinq. La répartition par statut est la suivante :
 - 20,0% dans les EHPAD privés à but lucratif
 - 15,4% dans les structures à but non lucratif de type associatif
 - 27,6% dans les EHPAD publics autonomes
 - 32,0% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier
- ➔ La consommation de neuroleptiques est nettement plus élevée dans les structures publiques que dans les structures privées.

Les molécules consommées se répartissent de la façon suivante :



NB : seules les molécules les plus consommées sont présentes sur cette représentation graphique

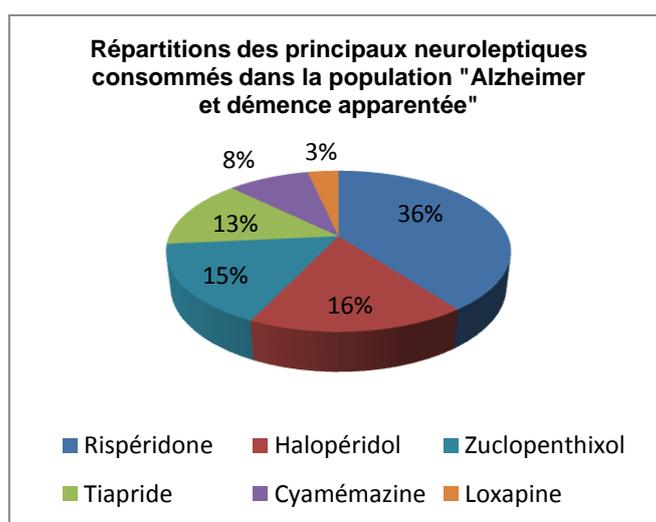
On retrouve la risperidone dans une prescription sur trois et l'halopéridol dans une prescription sur six.

Les neuroleptiques provoquent des effets indésirables cardiaques (allongement de l'espace QT et/ou torsade de pointe). Un accord professionnel recommande de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant d'instaurer un traitement par neuroleptique chez le sujet âgé. L'enquête révèle que cet ECG est réalisé dans **21,8%** des cas où le traitement est une instauration.

- **Dans la population « Alzheimer et démence apparentée »** : l'enquête révèle que **27%** des résidents de plus de 75 ans ayant la maladie d'Alzheimer ou une démence apparentée prennent un ou des traitements neuroleptiques. La répartition par statut est la suivante :
 - 22,4% dans les EHPAD privés à but lucratif
 - 21,8% dans les structures à but non lucratif de type associatif
 - 26,6% dans les EHPAD publics autonomes
 - 36,4% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

→ La consommation de neuroleptiques dans la population « Alzheimer et démence apparentée » est nettement plus élevée dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier que dans les autres structures.

Pour rappel, l'utilisation des neuroleptiques chez des sujets âgés atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée est considérée inappropriée (cf. 3.3.4.3.4) En effet, les neuroleptiques augmentent la mortalité et le risque d'accident vasculaire cérébral dans cette population. Les molécules consommées dans la population « Alzheimer et démence apparentée » se répartissent de la façon suivante :



NB1 : seules les molécules les plus consommées sont présentes sur cette représentation graphique
NB2 : Seule la risperidone possède une AMM dans le traitement de l'agressivité persistante chez le patient Alzheimer

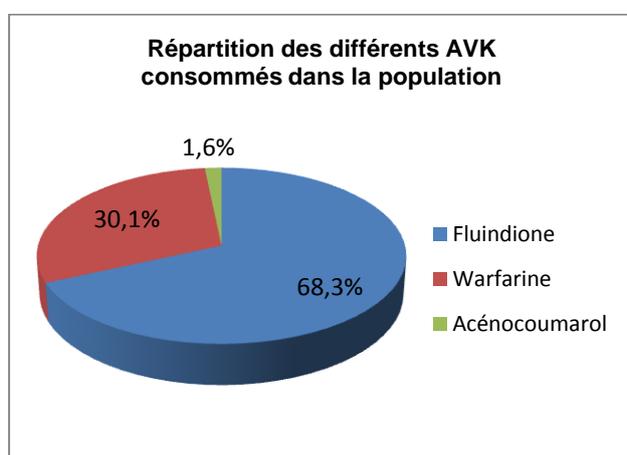
3.4.3.6 Médicaments à surveillance particulière

3.4.3.6.1 Anti-vitamines K (AVK)

- **Contexte :** Les antivitamines K sont des médicaments très efficaces et réduisent considérablement la morbi-mortalité cardiovasculaire. Cependant, leur utilisation est délicate et ils sont responsables de nombreux événements indésirables graves (hémorragies notamment) chez le sujet âgé en France. Ils nécessitent donc une surveillance bien particulière (cf. 3.3.4.3.5).
- **Résultats :** parmi les résidents, **16,3%** prennent un traitement AVK, avec la distribution suivante par statut :
 - 11,8% dans les EHPAD privés à but lucratif
 - 12,6% dans les structures à but non lucratif de type associatif
 - 19,6% dans les EHPAD publics autonomes
 - 21,0% dans les EHPAD publics rattachés à un centre hospitalier

➔ La consommation d'AVK est deux fois plus élevée dans les structures publiques que dans les structures privées.

Les molécules consommées et les indications se répartissent de la façon suivante :



Indications :

- **57,0%** → Fibrillation auriculaire
- **26,6%** → Traitement des TVP / EP et prévention de récurrences, en relais de l'héparine
- **5,5%** → Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche
- **3,1%** → Valvulopathie mitrale
- **3,1%** → Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués
- **3,1%** → Prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine:

Concernant la traçabilité dans le dossier de soins :

- La date d'initiation du traitement est tracée dans **66,4%** des dossiers de soins ;
- La valeur du dernier INR est tracée dans **94%** des dossiers de soins, le dernier contrôle INR étant inférieur à un mois dans **81%** des cas
- L'INR cible est tracé dans **34%** des dossiers de soins ;

D'autre part, un antiplaquettaire est associé au traitement AVK dans 7,8% des cas. Cette association augmente le risque hémorragique et est contre-indiquée la plupart du temps, sauf dans certains cas bien précis, notamment chez les patients en fibrillation auriculaire et porteurs de stent (patient à haut risque d'événement thromboembolique).

3.4.3.6.2 Digoxine

- L'utilisation de la digoxine concerne **4,5%** des résidents. Une surveillance de la digoxinémie est réalisée chez **34%** des résidents sous digoxine.

3.4.3.6.3 Insuline

- L'utilisation de l'insuline concerne **5,2%** des résidents. Une surveillance de la glycémie est réalisée chez **93%** des résidents sous insuline. Dans **56%** des prescriptions, c'est un schéma d'insuline basale glargine (Lantus®) qui est utilisé.

3.4.3.7 *Traitement antalgique*

- Un traitement antalgique a été retrouvé chez **57%** des résidents. Le paracétamol est utilisé majoritairement, représentant **93%** des traitements antalgiques en monothérapie. Les associations « tramadol + paracétamol » et « codéine + paracétamol » représentent respectivement 50,5% et 12,9% des bithérapies.
- Environ **41%** des traitements antalgiques ont fait l'objet d'une réévaluation qui a été tracée dans **70%** des dossiers de soins.

NB : suite à un problème survenu dans l'intitulé de la question sur la dernière évaluation de la douleur, la proportion de résident ayant eu une évaluation de la douleur n'a pas pu être établie.

3.4.3.8 *Autres traitements*

3.4.3.8.1 Diurétiques

- On retrouve un traitement diurétique chez **28%** des résidents avec du furosémide dans 73% des prescriptions. Viennent ensuite la spironolactone et l'association « furosémide + spironolactone » qui représentent respectivement 4,7% et 4,0% de l'ensemble des diurétiques

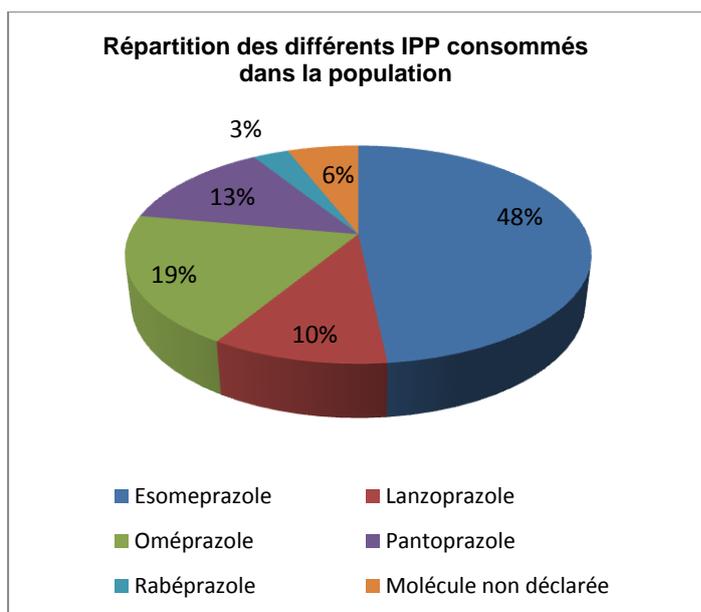
prescrits. Il n'a pas été retrouvé de spironolactone chez les résidents insuffisants rénaux sévères.

3.4.3.8.2 Laxatifs

- On retrouve un traitement laxatif chez **50,3%** des résidents. Il s'agit en grande majorité de laxatifs osmotiques, avec **52,5%** de macrogol 4000, **18,6%** de macrogol 3350 et **8,8%** de lactulose (proportion sur l'ensemble des prescriptions de laxatifs). On notera la présence de laxatifs stimulant chez moins de 2% des résidents (les laxatifs stimulants sont considérés comme inappropriés chez les plus de 75 ans).
- Un traitement laxatif est recommandé lors de la prise d'un antalgique de palier II et III. L'enquête révèle en comparant la population de résidents sous traitement antalgique de palier II ou III avec la présence ou non de laxatif que (résultats non significatifs):
 - **36%** des résidents sous antalgiques de palier II n'ont pas de traitement laxatif
 - **30%** des résidents sous antalgiques de palier III n'ont pas de traitement laxatif

3.4.3.8.3 Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

- On retrouve un IPP chez **34%** des résidents. Les molécules consommées ainsi que les indications se répartissent de la façon suivante :



Indications (si retrouvé dans le dossier*) :

- **25%** → Traitement symptomatique du RGO
- **16%** → Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque
- **11%** → Œsophagite par RGO
- **10%** → Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO
- **6%** → Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal
- **4%** → Ulcère gastrique évolutif
- **2%** → Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS
- **1%** → Ulcère duodénal évolutif
- **1%** → Eradication de Helicobacter pylori
- **22%** → AUCUNE DE CES INDICATIONS

*** l'indication n'a pas été retrouvée dans le dossier chez 35% des résidents ayant un IPP**

A partir de ces résultats on peut faire les constats suivants :

- L'indication de l'IPP n'est pas tracée dans **35%** des dossiers de soins
- Dans environ **une prescription d'IPP sur quatre**, l'IPP a été prescrit dans une autre indication que celles proposées (qui sont les indications officielles de l'AMM)
- En prenant en compte l'ensemble des résidents sous IPP et les deux indications sur les lésions gastroduodénales dues aux AINS (traitement et prévention), on peut estimer la prévalence de résidents sous traitements AINS associé à un IPP. Ainsi, environ **12%** des résidents prennent un traitement AINS associé à un IPP.

3.4.3.9 Antibiotiques

- On retrouve un traitement antibiotique chez 2,8% des résidents. Parmi ces résidents, une réévaluation de l'antibiothérapie entre J1 et J3 à été réalisée dans 50,2% des cas (résultats non significatifs).

3.4.4 Synthèse des points critiques

- **Facteurs de risque iatrogènes chez les résidents de plus de 75 ans en EHPAD**
 - Un résident sur dix est en dénutrition sévère.
 - Un résident sur trois a une fonction rénale altérée.
 - Deux résidents sur trois sont polypathologiques.
 - Un résident sur deux consomme entre 5 et 9 médicaments par jour et un peu moins d'un sur trois consomme plus de 10 médicaments par jour.
- **Les prescriptions à risque ou inappropriés chez le sujet âgé**
 - Un médicament aux propriétés anticholinergiques élevées est prescrit chez un résident sur dix.
 - Un neuroleptique est prescrit chez un résident sur quatre.
 - Un neuroleptique est prescrit chez un peu moins de un résident ayant une maladie d'Alzheimer ou une démence apparentée sur trois.
 - Un AVK est prescrit chez un résident sur six, la date d'initiation du traitement et l'INR cible sont inconnues dans respectivement 35% et 65% des dossiers.
 - Un IPP est prescrit chez un résident sur trois, l'indication n'est pas présente dans un dossier sur trois et une prescription sur quatre est réalisée en dehors des indications proposées.

3.5 Discussion générale

La population hébergée en EHPAD est, dans sa grande majorité, polypathologique et polymédicamentée. En outre, les EHPAD diffèrent par leur mode de fonctionnement, par leur statut, leur gestion, leur financement et par l'organisation du circuit du médicament. Ces spécificités font de la prise en charge médicamenteuse du résident un processus complexe, hétérogène et comportant des risques à tous les niveaux. Les résultats de l'enquête régionale ont permis de mettre en évidence certains points critiques et potentiellement iatrogènes sur l'organisation du circuit du médicament ainsi que sur des pratiques, aux étapes de prescription et de préparation des traitements notamment. Certains de ces résultats feront l'objet d'une discussion dans ce chapitre. Les limites et défauts de l'enquête seront également exposés.

3.5.1 Une population à risque

Les résultats de l'enquête sont en accord avec les données de la littérature, notamment avec celles de l'enquête EHPA 2007 (25) : la population accueillie en EHPAD est une population polypathologique, polymédicamentée, dont le tiers a une fonction rénale altérée et le dixième une dénutrition sévère : le risque de iatrogénie médicamenteuse est donc particulièrement élevé dans cette population.

3.5.2 Une organisation et des pratiques à améliorer

Comme le montrent les résultats de l'enquête régionale, il existe des risques à chaque étape du circuit du médicament. Ces risques sont liés d'une part à l'organisation de ce circuit et d'autre part à certaines pratiques, notamment lors de l'étape de préparation des traitements. Il n'existe pas de document unique regroupant l'ensemble des prescriptions dans un EHPAD sur quatre. Ceci peut être la cause de certaines erreurs : traitements non arrêtés, prescrits en double, prescrits mais non administrés pour diverses raisons, etc. Concernant l'administration des traitements, sa traçabilité est nécessaire car elle constitue la seule preuve écrite que le résident a effectivement reçu son traitement. Elle permet également de signaler les incidents, comme les non prises par exemple. Pourtant, un quart des EHPAD ne traçent pas l'administration des traitements. L'informatisation du circuit du médicament est sans doute une piste pour sécuriser les étapes de prescription et d'administration, permettant *in fine* de prévenir certaines erreurs. Mais pour qu'elle soit pleinement efficace, elle nécessite l'adhésion de l'ensemble du personnel médical intervenant auprès du résident : les IDE, le ou

les pharmacien(s), mais surtout les médecins traitants dont certains, comme le montrent les commentaires émis par les participants de l'enquête, semblent ne pas vouloir utiliser le logiciel métier pour prescrire. Cette situation implique une retranscription des traitements par l'IDE sur le logiciel métier et donc un risque d'erreur. D'ailleurs, l'enquête montre qu'une retranscription du traitement a lieu dans la moitié des EHPAD de la région.

Lorsqu'il s'agit de préparer les traitements en vue de leur administration au résident, le risque iatrogène principal consiste en l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules par les IDE. Il paraît impossible de bannir cette pratique quasi-généralisée dans les EHPAD devant l'impossibilité, dans certaines situations, de trouver une forme galénique adéquate pour un résident souffrant de troubles de la déglutition. De telles pratiques amènent à se poser des questions : faut-il mieux donner un mélange liquide ou semi-liquide de médicaments réduits en poudre avec un potentiel risque d'interaction et un effet thérapeutique aléatoire ou faut-il ne rien donner du tout ? Quel est le bénéfice réel pour le résident ? Quelle est la dose réellement administrée dans ces conditions ? Il serait d'ailleurs intéressant de réaliser un dosage plasmatique des principes actifs administrés par cette méthode pour connaître les quantités de médicaments effectivement absorbées. Il existe des pistes d'amélioration pour maîtriser ce risque iatrogène. Ces pistes d'amélioration passent par une meilleure formation ou une sensibilisation des IDE sur ce qui peut être écrasé ou ouvert sans prendre de risque, mais également par une formation des prescripteurs aux bonnes pratiques de prescription en gériatrie : à chaque médicament prescrit par voie orale en forme sèche doit se poser la question de la disponibilité sur le marché de la même molécule sous une forme galénique adaptée. On peut d'ailleurs signaler que les efforts consentis par l'industrie pharmaceutique pour produire des formes galéniques adaptées au sujet âgé sont à l'heure actuelle très insuffisants. Le prescripteur se trouve parfois démuné pour traiter son patient.

Un autre risque constaté lors de l'enquête est celui de la préparation des gouttes ou solutions buvables. Cette préparation doit normalement être réalisée de manière extemporanée, c'est-à-dire juste avant l'administration au résident. Un délai moyen de 8h entre la préparation des gouttes ou solutions buvables et l'administration au résident n'est pas acceptable, tout comme le mélange de différents principes actifs dans le même diluant. Ici, le risque est clairement lié à un problème d'organisation qui lui-même peut-être la conséquence d'un manque de moyen. En effet, seules les IDE sont « habilitées » à préparer les gouttes buvables et d'après les commentaires des participants de l'enquête, le temps infirmier dans certains EHPAD est parfois restreint, obligeant les IDE à préparer à l'avance (par exemple, le soir pour l'administration du matin). Voici deux commentaires qui en témoignent : « *préparation 1h30 par jour, le temps entre préparation et distribution va de 3 heures à 24 heures* » ; « *les gouttes de 16h sont préparées le weekend vers 13h car les infirmières sont en coupure et sont absentes de 13h à 17h* ».

Enfin, la qualité de la prise en charge médicale du résident passe par l'élaboration de protocoles de prise en charge, de protocoles thérapeutiques et de guides de bonnes pratiques. L'enquête révèle un réel besoin sur cette thématique, un EHPAD sur trois étant dépourvu de protocoles de soins ou thérapeutiques et deux EHPAD sur trois d'une liste de médicaments à utiliser préférentiellement chez le sujet âgé. Il revient au médecin coordonnateur d'élaborer et de valider ces documents, en commission de coordination gériatrique par exemple.

3.5.3 Une consommation médicamenteuse élevée et des prescriptions potentiellement inappropriées

L'enquête s'est principalement intéressée aux médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, aux neuroleptiques et leur utilisation dans les troubles du comportement survenant chez les patients déments ainsi qu'aux médicaments ayant une marge thérapeutique étroite. Tout d'abord, la consommation médicamenteuse des résidents d'EHPAD est élevée, puisqu'environ un résident sur trois consomme plus de 10 médicaments par jour. Le tiers des résidents est donc particulièrement exposé aux risques d'effets indésirables médicamenteux.

Environ 10% des résidents de plus de 75 ans consomment des médicaments aux propriétés anticholinergiques élevées au moment de l'enquête. Ce chiffre est une donnée brute et il faudrait plus de détails pour confirmer le caractère inapproprié d'une telle consommation, notamment la posologie, la durée d'utilisation et l'indication. Bien que ces médicaments possèdent de nombreux effets secondaires délétères chez le sujet âgé, certains d'entre eux sont pourtant parfois utiles, notamment les molécules utilisées dans l'incontinence urinaire. En revanche, l'utilisation des médicaments anticholinergiques comme l'hydroxyzine ou l'amitriptyline dans un objectif de sédation est inappropriée. Reste à trouver une alternative moins délétère et aussi efficace sur l'anxiété ou la dépression. La liste de Laroche et al. préconise d'utiliser un inhibiteur de la recapture de la sérotonine en alternative à l'amitriptyline et un antihistaminique comme la cétirizine en alternative à l'hydroxyzine. Notons pour cette dernière alternative que la cétirizine n'aura sûrement pas les mêmes propriétés sédatives que l'hydroxyzine, alors que ce sont justement ces propriétés qui sont majoritairement recherchées pour calmer un sujet âgé anxieux ou agité. D'une manière générale, l'utilisation des médicaments aux propriétés anticholinergiques est susceptible de créer ou d'aggraver une confusion, une somnolence et d'avoir des effets négatifs sur la cognition.

D'autre part, les résultats de l'enquête montrent une consommation élevée de neuroleptiques en EHPAD, particulièrement dans la population « Alzheimer et démences apparentées ». Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation des neuroleptiques dans cette population est clairement inappropriée et iatrogène (risque d'aggravation de l'état cognitif et augmentation de la mortalité). Devant un trouble du comportement chez un résident dément, la prescription de neuroleptiques ne doit

pas être une solution de facilité et doit être réalisée en dernier recours, lorsque toutes les autres options –non médicamenteuses – ont été épuisées. Dans tous les cas, l'utilisation des neuroleptiques chez le sujet âgé doit être la plus brève possible et réévaluée régulièrement.

Concernant les AVK, les résultats de l'enquête montrent qu'il reste des efforts à faire sur la traçabilité et le suivi du traitement, notamment sur la présence indispensable de l'INR cible dans le dossier de soins. Cet INR cible est une information importante pour les IDE afin d'interpréter les résultats des INR mensuels et de réagir rapidement dans le cas où l'INR est en dehors de sa zone thérapeutique. Comme dit précédemment, l'utilisation des AVK est délicate chez le sujet âgé, le rapport bénéfice risque doit être évalué et réévalué régulièrement. Cette utilisation s'avère d'autant plus délicate si le sujet âgé est à risque de chute, ce qui peut être le cas pour un certain nombre de résidents en EHPAD étant donnée la consommation élevée de psychotropes sédatif dans cette population. La chute chez un sujet âgé sous AVK est susceptible d'entraîner de graves conséquences (risque d'hémorragie, articulaire et cérébrale notamment).

Enfin, nous terminerons sur la consommation des IPP, qui concerne le tiers des résidents, dont l'indication est souvent mal tracée et dont l'utilisation se fait parfois hors des indications proposées. Comme nous l'avons exposé précédemment, la consommation des IPP au long cours comporte des risques. Leur utilisation doit absolument être rationalisée chez le sujet âgé et limitée aux formes symptomatiques et compliquées d'ulcères ou de reflux. Pour les autres formes, il reste les antiacides et les anti-reflux qui présentent nettement moins de risques que les IPP en cas d'utilisation au long cours.

3.5.4 Des pratiques différentes entre le public et le privé ?

Certains résultats de l'enquête montrent des disparités importantes entre les établissements publics et les établissements privés. Bien que ce sujet ne fasse pas partie des objectifs de l'enquête, il paraît important de citer les disparités les plus marquantes :

- Un taux d'informatisation de la prescription d'environ 80% dans les EHPAD privés et de 50% dans les EHPAD publics
- Une consommation de médicaments aux propriétés anticholinergiques 1,5 à 2 fois plus importantes dans les EHPAD publics
- Une consommation de neuroleptiques chez les résidents plus de 75 ans nettement plus élevée dans les EHPAD publics, particulièrement dans ceux rattachés à un centre hospitalier (même constat pour la consommation de neuroleptiques chez les résidents atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée)
- Une consommation d'AVK deux fois plus élevée dans les EHPAD publics.

Bien évidemment, ces chiffres doivent être interprétés avec prudence et confirmés par une autre enquête, celle-ci ayant la principale limite d'être basée sur des éléments déclaratifs. Ces

disparités peuvent être expliquées, tout du moins en partie, par le fait que les EHPAD publics accueillent des résidents ayant des pathologies plus graves et plus lourdes que les EHPAD privées. Mais il semble que cet élément à lui seul ne suffit pas à justifier de telles disparités.

3.5.5 Les limites de l'enquête

Cette enquête nous permet d'avoir une vision régionale du circuit du médicament et de la consommation de certaines classes médicamenteuses en EHPAD. Cependant, tous les résultats ont été obtenus à partir de la déclaration des personnes désignées comme responsables de l'enquête dans chaque EHPAD. C'est la principale limite de cette enquête : chaque responsable peut avoir une interprétation et une opinion différente sur les questions posées. Ceci dit, le fait d'avoir des résultats qui concordent avec ceux de la littérature est plutôt rassurant et permet de renforcer le niveau de preuve de nos résultats. Il était prévu d'aller dans un échantillon d'EHPAD pour réaliser l'enquête et comparer les résultats « constatés » avec les résultats « déclaratifs », mais cela n'a malheureusement pas été possible.

Nous aurions également pu nous intéresser à la consommation d'autres grandes classes médicamenteuses « à risque » chez le sujet âgé, comme les benzodiazépines ou les AINS. Nous aurions pu également nous intéresser aux coprescriptions de médicaments de mêmes classes qui doivent être évitées chez le sujet âgé. Malheureusement, nous avons dû faire des choix afin d'élaborer des questionnaires garantissant un temps de remplissage raisonnable et prenant en compte les indicateurs régionaux de l'ARS concernant la gestion du risque en EHPAD.

Enfin, les résultats de l'enquête permettent de mettre en évidence des risques potentiels et théoriques de survenue d'un événement iatrogène médicamenteux. Ces risques étant théoriques, qu'en est-il de la réalité sur le terrain, de la iatrogénie cliniquement constatée ? Il serait intéressant de faire une analyse des différentes déclarations d'événements indésirables médicamenteux provenant des EHPAD de la région. Ceci permettrait de connaître l'impact réel de la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD. Cependant, une telle analyse n'est réalisable que si les EHPAD déclarent tous leurs événements indésirables médicamenteux, ce qui ne semble pas être le cas pour l'instant.

3.5.6 Comment prévenir la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD ?

Ce mémoire n'a pas la prétention de pouvoir répondre totalement à cette question. Comme nous l'avons vu au long de ce document, les causes de survenue d'un événement iatrogène médicamenteux sont multifactorielles, peuvent être liées à une défaillance ou non, peuvent être prévisibles et évitables ou non. Concernant la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD, les résultats de

l'enquête régionale permettent de faire un diagnostic, de caractériser des besoins et de proposer des pistes d'amélioration permettant dans la mesure du possible d'éviter ou de prévenir la survenue d'un événement iatrogène médicamenteux. C'est pour cette raison qu'à l'issue des résultats et des constats qui en découlent, nous avons élaboré des outils de formation et de sensibilisation destinés à l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge du résident : direction d'établissement, médecins traitants, pharmaciens, IDE et aides-soignantes.

3.6 Les outils proposés à l'issue de l'enquête

Deux outils ont été élaborés à partir (1) des constats et conclusions établis à l'issue des résultats de l'enquête régionale ; (2) des résultats des enquêtes menées dans d'autres régions ; (3) des données de la littérature et des recommandations des agences de santé. Il s'agit d'un guide sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD et d'une liste de médicaments à utiliser préférentiellement en EHPAD. Ces outils seront diffusés à l'ensemble des EHPAD de la région. Afin que ces outils soient utilisés et reconnus par l'ensemble des acteurs concernés, une formation sur site ou dans le cadre d'une réunion régionale sera organisée.

3.6.1 Outil « Qualité de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD »

Ce document est constitué de 19 fiches réparties en trois thématiques :

- « **Organisation de la prise en charge médicamenteuse et sécurisation du circuit du médicament** » (exemple en figure 44):
 - Fiche 1 : « *Les incontournables de la prescription chez le sujet âgé* » : cette fiche résume l'influence du vieillissement sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments et les spécificités de la prescription chez le sujet âgé ;
 - Fiche 2 : « *Le management de la prise en charge médicamenteuse* » : cette fiche définit le rôle et les responsabilités de chaque acteur intervenant au sein d'un EHPAD ;
 - Fiche 3 : « *Le circuit du médicament en EHPAD* » : présentation synthétique du circuit du médicament et des différents acteurs y intervenant ;
 - Fiche 4 : « *La prescription en EHPAD* » : cette fiche présente les principales règles et spécificités de la prescription en EHPAD ;
 - Fiche 5 : « *La fourniture, la dispensation et la détention des médicaments* » ;
 - Fiche 6 : « *Le protocole de préparation des doses à administrer* » : cette fiche a été réalisée à partir des éléments contenus dans le projet de décret sur la PDA ;
 - Fiche 7 : « *L'administration des médicaments en EHPAD* » ;

- Fiche 8 : « La dotation pour besoins urgents » ;
- Fiche 9 : « Exemple de chariot de médicaments d'urgence ».

Fiche 1

Les incontournables de la prescription chez le sujet âgé

Direction
 Médecin
 Pharmacien
 IDE
 Aide soignant



Principaux enjeux

- La polymédication (ou prise multiple de médicaments) est, chez le sujet âgé, habituelle et souvent légitime. Mais elle :
 - augmente le risque iatrogénique médicamenteux (effet indésirable non recherché des médicaments),
 - tend à diminuer l'observance des traitements (oubli de prise par exemple),
 - augmente le risque d'événement indésirable conduisant à une hospitalisation,
 - représente un coût parfois élevé.
- Mieux prescrire chez le sujet âgé est ainsi un enjeu de santé publique.



Points clés

AVANT la prescription : que doit-on connaître du patient ?

- **L'état d'hydratation** : en cas de déshydratation (diarrhée ou épisode infectieux, vague de chaleur ou manque d'apport), majoration du risque de toxicité rénale, hépatique et de surdosage avec certains médicaments.
 - Exemples de classes médicamenteuses à prendre en compte en cas de déshydratation ou de fortes chaleurs : AINS, diurétiques, IEC, neuroleptiques
- **L'état nutritionnel** : la dénutrition entraîne une diminution des protéines plasmatiques circulantes (albumine notamment), ce qui augmente la fraction libre (et donc active) des médicaments qui se fixent habituellement à ces protéines, entraînant un risque de surdosage.
 - » Vérifier l'albuminémie et surveiller l'état nutritionnel (poids, IMC)
 - Exemples de classes médicamenteuses qui se fixent fortement aux protéines plasmatiques : AINS (risque d'insuffisance rénale), AVK (risque hémorragique), Sulfamides hypoglycémisants (coma hypoglycémique).

Les incontournables de la prescription chez le sujet âgé

Figure 44: exemple de fiche sur la thématique « Organisation de la prise en charge médicamenteuse et sécurisation du circuit du médicament »

- « Médicaments à surveillance particulière » (exemple en figure 45) :
 - Fiche 10 : « Digitaliques » ;
 - Fiche 11 : « Anticoagulants » ;
 - Fiche 12 : « Antiplaquettaires » ;
 - Fiche 13 : « Opiacés forts » ;
 - Fiche 14 : « Benzodiazépines et apparentés » ;

- Fiche 15 : « Antibiotiques ».

Fiche 11

Anticoagulants

- Direction
 Médecin
 Pharmacien
 IDE
 Aide soignant

Les spécialités concernées

Antivitamines K	Previscan, Coumadine, Sintrom
Héparines et apparentés	Lovenox, Innohep, Fragmine, Arixtra
Nouveaux anti-coagulants oraux	Xarelto, Pradaxa, Eliquis

Liste non exhaustive



Principaux enjeux

- Les anticoagulants font partie des médicaments régulièrement prescrits chez le sujet âgé (17% des résidents d'EHPAD en Basse-Normandie sont sous anticoagulants) et sont à l'origine de nombreux événements indésirables graves (hémorragie ou thrombose).
- Les anticoagulants fluidifient le sang et préviennent l'apparition de caillots dans la circulation ou thrombose. Leur posologie doit être adaptée et évaluée régulièrement car :
 - ✓ un surdosage augmente le risque hémorragique,
 - ✓ un sous dosage augmente le risque de thrombose, ou d'accident vasculaire cérébral chez un patient ayant une fibrillation atriale.



Points clés

- Tous les anticoagulants doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé de plus de 75 ans, le risque hémorragique étant plus élevé dans cette population. Ce risque hémorragique devra être évalué régulièrement avant et pendant le traitement.

Anticoagulants

33

Figure 45 : exemple de fiche sur la thématique « Médicaments à surveillance particulière »

- « **Recommandations de prise en charge et protocoles** » (exemple en figure 46) :
 - Fiche 16 : « Neuroleptiques, Maladie d'Alzheimer et démences apparentées » ;
 - Fiche 17 : « La prévention des chutes » ;
 - Fiche 18 : « La prise en charge de la douleur » ;
 - Fiche 19 : « L'adaptation posologique des Antivitamines K ».

Neuroleptiques, Maladie d'Alzheimer et démences apparentées

Direction Médecin Pharmacien IDE Aide soignant



Principaux enjeux

- Les troubles du comportement surviennent chez 80 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentées.
- 18% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont traités par neuroleptiques et jusqu'à 27% des résidents en EHPAD.
 » Or, ces prescriptions de neuroleptiques sont délétères et inappropriées dans la plupart des cas dans cette population (sur-risque de chute, pneumopathie d'inhalation, rétention aigüe d'urine, perte d'autonomie, somnolence, aggravation des troubles cognitifs, AVC et décès).
- La prise en charge non médicamenteuse des troubles du comportement doit toujours être privilégiée.



Points clés

Les prescriptions de psychotropes chez les sujets âgés sont toutes à risque, déconseillées et doivent être limitées au cas incontournable. La (ré) évaluation du rapport bénéfice/risque est indispensable lors de chaque initiation/introduction de psychotropes et régulièrement par la suite.

Avant d'envisager une prescription :
Orienter - Canaliser - Réassurer - Respecter

- Prévenir et anticiper les troubles du comportement :
 - ✓ Anticiper l'entrée en EHPAD : projet de vie individualisé à élaborer avant l'entrée en EHPAD, il doit ensuite être régulièrement remis à jour, en équipe, intégrant si besoin le NPI-es¹.

¹ Le NPI-es est un Inventaire NeuroPsychiatrique (NPI) en version pour Equipe Soignante. Il s'agit d'un ensemble de critères dont le but est de recueillir des informations sur la présence de TC. Dix domaines comportementaux et deux domaines neuro-végétatifs sont évalués et cotés par fréquence, gravité et retentissement sur l'activité professionnelle. Pour plus d'information : <http://www.travail-solidarite.gouv.fr/IMG/pdf/NPI-ES.pdf>

Figure 46 : exemple de fiche sur la thématique « Recommandations de prise en charge et protocoles »

Chaque fiche est construite de la même manière : un rappel des principaux enjeux suivi d'une partie « points clés » qui peut être découpée en sous-partie, puis une partie « outils » où sont listées les fiches connexes au sujet, et enfin, une partie « pour approfondir » contenant des références et des liens vers les documents en ligne et les recommandations utilisés.

3.6.2 Outil « Liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD »

La liste préférentielle a été construite à partir des données de plusieurs listes et documents existants :

- une liste préférentielle élaborée par l'OMéDIT Alsace à partir d'une méthode Delphi ;
- une liste préférentielle élaborée par les médecins et pharmaciens d'un groupe privé (Korian®) pour les EHPAD de ce groupe ;
- une liste « idéale » selon un médecin coordonnateur d'un EHPAD de Basse-Normandie ;
- les bases Thériaque®, Dorosz® et Vidal® pour les posologies et recommandations chez le sujet âgé et les données d'adaptation à la fonction rénale ;
- les listes de Laroche et al. et de Beers et al. pour les médicaments considérés comme inappropriés chez le sujet âgé ;
- une liste sur les modifications galéniques possibles (écrasement des comprimés et ouverture des gélules) provenant d'un travail du CHU de Rouen.

Le document final est au format « poche » et est construit en deux parties :

- 1^{ère} partie (figure 47) contenant :
 - o Les modalités de préparation (possibilité d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules)
 - o Les modalités d'administration (possibilité de mélange avec un aliment semi-liquide)
 - o Les éventuelles alternatives galéniques existantes

40	PENICILLINES	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
	CLOXACILLINE gel. 500 mg (ORBENINE)			Non
	CEPHALOSPORINES			
	CEFIXIME cp. 200 mg (OROKEN)			Pdre pour sol. buv. 100mg/5ml (forme pédiatrique)
	CEFPODOXIME cp. 100 mg (ORELOX)			Sol. buv. 8mg/ml fl. 50 et 100 ml

Figure 47 : capture d'écran de la liste préférentielle (1)

- 2^{ème} partie (figure 48) contenant :
 - o Les posologies usuelles éventuellement adaptées au sujet âgé et une sélection d'informations utiles
 - o L'adaptation des posologies à la fonction rénale

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	41	PENICILLINES
<ul style="list-style-type: none"> • Attention aux allergies. • Administration 30 min avant le repas. • Contrôle INR si AVK. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 25 mg/kg/j ou 1500 à 2000 mg/jour 		CLOXACILLINE gel. 500 mg (ORBENINE)
			CEPHALOSPORINES
<ul style="list-style-type: none"> • Attention aux allergies. • Pas d'adaptation posologique si CICr > 20 ml/min. • Contrôle INR si AVK. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Max 200mg/jour 		CEFIXIME cp. 200 mg (OROKEN)
<ul style="list-style-type: none"> • Attention aux allergies. • Administration au cours du repas (augmente la biodisponibilité). • Contrôle INR si AVK. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Posologie quotidienne réduite de moitié et limitée à une prise/jour 		CEFPODOXIME cp. 100 mg (ORELOX)

Figure 48 : capture d'écran de la liste préférentielle (2)

4 Conclusion

Si les médicaments sont responsables d'effets indésirables et de iatrogénie, ils sont avant tout une chance pour le sujet âgé. Nous avons pu constater à travers ce mémoire qu'il existait des moyens de lutter contre la iatrogénie. Ces moyens doivent être connus et utilisés par tous les professionnels intervenant dans la prise en charge du résident en EHPAD.

Les résultats de l'enquête régionale montrent qu'il existe des pratiques à risque à chaque étape circuit du médicament, mais également une consommation élevée de certains médicaments considérés comme inappropriés chez le sujet âgé. Les outils élaborés sur la base de ces résultats ont pour objectif de sensibiliser et de former l'ensemble des professionnels de santé intervenant en EHPAD aux différents risques médicamenteux auxquels le résident est exposé. Ces outils ont été validés dans le cadre du Programme Régional de Gestion Du Risque élaboré conjointement par l'ARS et l'Assurance Maladie. Ils permettront l'atteinte des objectifs en termes de qualité et d'efficacité des prescriptions médicamenteuses et d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des résidents en EHPAD.

Utilisés à bon escient, ces outils participeront à prévenir la iatrogénie médicamenteuse dans les EHPAD Bas-Normands.

5 Annexes

5.1 Charte d'engagement



Observatoire Médicaments Dispositifs
médicaux innovations thérapeutiques

OMÉDIT

Basse-Normandie

Basse-Normandie

OMÉDIT

ENQUÊTE Prévention de la iatrogénie en EHPAD Charte d'engagement

L'établissement mentionné dans la fiche « données administratives » confirme sa participation à l'enquête « Prévention de la iatrogénie en EHPAD » menée par l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Basse-Normandie, dans le cadre des missions de la Direction de la Performance de l'Agence Régionale de Santé.

Les objectifs, résultats attendus et modalités pratiques de l'enquête sont détaillés en annexe.

L'établissement participe à l'étude en acceptant les conditions de participation suivantes :

- Lire l'intégralité du présent document et compléter le questionnaire « Données administratives » dans un délai de 10 jours à compter de la date de réception du mail d'invitation à participer ;
- Compléter les questionnaires « résidents » et « circuit du médicament » ;
- Désigner au sein de l'établissement une personne chargée de la coordination de l'enquête ;
- Respecter la confidentialité des données échangées ;
- Accepter l'utilisation des données recueillies et anonymisées pour la réalisation d'une thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie.

La Direction de la Performance de l'Agence Régionale de Santé Basse-Normandie, ainsi que l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques de Basse-Normandie s'engagent à :

- Mener cette enquête uniquement à des fins d'observations de pratiques et dans le cadre de la thèse de M. Antoine ALIX, interne en pharmacie hospitalière ;
- Ne recueillir que des données anonymisées ;
- Ne croiser aucune des données recueillies avec des enquêtes institutionnelles de l'ARS-BN, qu'elles soient terminées ou en cours de réalisation ;
- Envoyer par mail au responsable de l'enquête dans les 5 jours suivant la réception par l'ARS du questionnaire « données administratives » complété par le directeur de l'EHPAD, les numéros des dossiers « résidents » tirés au sort ;
- Mettre à disposition des établissements le kit méthodologique de l'enquête comprenant les deux questionnaires ;
- Respecter la confidentialité des données échangées et des informations auxquelles ils ont accès ;
- Recueillir, analyser les données, rédiger un rapport régional anonymisé et présenter les résultats auprès des établissements concernés ;
- Apporter un soutien téléphonique lors de la phase de recueil des données ;
- Fournir des outils adaptés, au vu des résultats de l'enquête, pour accompagner les établissements participants dans leur démarche d'amélioration des pratiques.

OMÉDIT Basse-normandie

Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie

Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4

1

Contacts : Antoine ALIX – OMÉDIT – 02.31.70.96.22 – Mail : antoine.alix@ars.sante.fr
Céline BOUGLE – OMÉDIT – 02.31.70.95.21 – Mail : celine.bougle@ars.sante.fr

Le directeur de l'EHPAD	Le directeur de la Direction de la Performance de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie	L'OMÉDIT Basse-Normandie
Répondre 'oui' dans l'enquête en ligne « données administrative » à la question : Voulez-vous que votre établissement participe à l'enquête "Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée en EHPAD"?	Valérie DESQUESNE	Dr. Céline BOUGLE

Coordonnées établissement	
Nom de l'établissement	<i>A compléter dans le questionnaire en ligne</i>
Nom du coordonnateur de l'enquête	<i>A compléter dans le questionnaire en ligne</i>
E-mail	<i>A compléter dans le questionnaire en ligne</i>
Tél	<i>A compléter dans le questionnaire en ligne</i>
Persomnes ressources participantes (nom et prénom)	<i>A compléter dans le questionnaire en ligne</i>

[Exemplaire pour information](#)

OMÉDIT Basse-normandie
 Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie
 Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4

2

Contacts : Antoine ALIX – OMÉDIT – 02.31.70.96.22 – Mail : antoine.alix@ars.sante.fr
 Céline BOUGLE – OMÉDIT – 02.31.70.95.21 – Mail : celine.bougle@ars.sante.fr

Annexe : PROTOCOLE ENQUÊTE OBSERVATIONNELLE sur la « Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en Etablissement d'Hébergement pour Personne Agée Dépendante (EHPAD) »

1. TITRE DE L'ETUDE

Enquête « Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) »

2. RESPONSABLE DU PROJET

Antoine ALIX

*Interne en Pharmacie Hospitalière 7^{ème} semestre
Direction de la performance - OMéDIT Basse-normandie
Agence Régionale de Santé (ARS) de Basse-Normandie
Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4
Tél. 02.31.70.96.22 | 06.24.89.19.68*

NB : Cette enquête est réalisée dans le cadre du mémoire de D.E.S de Pharmacie Hospitalière faisant office de thèse d'exercice pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie. Cette enquête est également réalisée pour et sous la responsabilité de :

- L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques de Basse-Normandie dont le coordonnateur est :

Dr Céline BOUGLE

*Pharmacien hospitalier, Coordonnateur OMéDIT
Agence régionale de santé (ARS) de Basse-Normandie
Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4
Tél. : 02 31 70 95 21*

- La Direction de la Performance de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie, dont la directrice est :

Valérie DESQUESNE

*Directrice de la Performance
Agence régionale de santé (ARS) de Basse-Normandie
Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4*

3. RESUME

3.1. Contexte

L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMéDIT) accompagne les établissements de santé dans leur démarche d'amélioration de la qualité des soins, notamment sur tous les thèmes concernant le bon usage des produits de santé. Dans un cadre plus général, L'OMéDIT met en œuvre les actions nécessaires à l'atteinte des objectifs de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie (ARS-BN)

Les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) sont des structures où le risque de iatrogénie médicamenteuse est élevé, du fait même de la nature des occupants - âgées, souvent polypathologiques et polymédicamentés – mais également du fait de la spécificité du circuit du médicament lié

OMéDIT Basse-normandie
Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie
Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4

3

Contacts : Antoine ALIX – OMéDIT – 02.31.70.96.22 – Mail : antoine.alix@ars.sante.fr
Céline BOUGLE – OMéDIT – 02.31.70.95.21 – Mail : celine.bougle@ars.sante.fr

à ces structures. Dans ce cadre, et afin d'élaborer un plan d'actions approprié à la prévention de la iatrogénie en EHPAD, l'OMéDIT souhaite mettre en œuvre une étude régionale d'évaluation des pratiques de prescription en EHPAD.

3.2. Enquête « Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en EHPAD »

Objectifs

- ▶ Evaluer la prévalence de l'insuffisance rénale en EHPAD ;
- ▶ Evaluer les pratiques de prescription des médicaments dits « inappropriés » ;
- ▶ Réaliser un état des lieux sur le suivi des prescriptions de médicaments "à risque" comme les anticoagulants, les psychotropes/neuroleptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ;
- ▶ Décrire les pratiques en antibiothérapie dans les EHPAD.

Principaux résultats attendus

- ▶ Une cartographie régionale de la prévalence de l'insuffisance rénale en EHPAD ;
- ▶ Un benchmarking régional relatif aux pratiques de prescription en EHPAD ;
- ▶ Une première étape de sensibilisation des professionnels de santé, grâce à une grille de recueil pédagogique.

Perspectives

Sur la base des résultats obtenus, un plan d'actions sera proposé et intégré aux contrats liants les différents partenaires de l'enquête à l'ARS-BN. Ce plan d'actions, visant à l'amélioration de la **coordination des soins**, se déclinera autour des thématiques suivantes:

- ▶ **Sensibilisation et formation ciblée** des professionnels des établissements médico-sociaux ;
- ▶ **Mise à disposition d'outils** favorisant l'appropriation des bonnes pratiques de gériatrie ;
- ▶ **Pérennisation de la démarche** de prévention des risques iatrogènes chez le sujet âgé.

3.3. Calendrier prévisionnel

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
2012						1	2			3		
2013	4											

1. Envoi par mail ou voie postale des documents suivants, à l'attention des directions d'EHPAD de la région : présentation de l'étude (objectifs, modalités pratiques, etc...), charte d'engagement de l'établissement. Mise en ligne du kit méthodologique pour les EHPAD engagés dans l'enquête ;
2. Recueil des données ;
3. Analyse des données
4. Restitution et diffusion des résultats

3.4 Modalités pratiques de l'enquête

Cette étude est menée sur la base du **volontariat**. La participation de l'établissement est formalisée par la signature de la charte d'engagement jointe.

OMéDIT Basse-normandie
 Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie
 Espace Claude Monet | 2 place Jean Nouzille | CS 55035 | 14050 Caen Cedex 4

4

Contacts : Antoine ALIX – OMéDIT – 02.31.70.96.22 – Mail : antoine.alix@ars.sante.fr
 Céline BOUGLE – OMéDIT – 02.31.70.95.21 – Mail : celine.bougles@ars.sante.fr

Le recueil des données sera réalisé entre juillet et septembre 2012, et les résultats de l'étude seront communiqués au cours du 1er semestre 2013.

A l'issu de la signature de la charte d'engagement, un **kit méthodologique** sera mis à disposition. Ce kit comprendra :

- ▶ *une grille de recueil de données administratives unique à l'attention des directions d'établissement*
- ▶ *une grille de recueil de données sur les principales étapes du circuit du médicament à l'attention des médecins coordonnateurs et/ou des infirmiers*
- ▶ *une grille de recueil de données socio-démographiques et médicales anonymes par résident à l'attention des médecins coordonnateurs et/ou des infirmiers.*

Ces grilles seront disponibles au format papier ou électronique, au libre choix de l'établissement.

Le kit, élaboré par l'OMéDIT Basse-Normandie, a initialement fait l'objet d'un test par plusieurs médecins coordonnateurs afin de s'assurer de son acceptabilité et de sa pertinence. Le temps de remplissage d'une grille administrative est évalué à **moins de 5 minutes** et celui d'une grille relative aux résidents compris **entre 5 et 15 minutes**.

Le nombre de résidents inclus dans l'étude est proportionnel au nombre de résidents de plus de 75 ans dans l'établissement. Ce nombre sera compris entre 10 et 30% des résidents selon les capacités de l'établissement.

Un accompagnement **téléphonique** sera mis en place par l'équipe coordinatrice du projet durant toute la période du recueil.

Les résultats seront communiqués sous forme d'un rapport global à l'échelle de la région. Un rapport complémentaire par établissement sera élaboré sur demande. Ce rapport individuel restera strictement confidentiel entre l'OMéDIT Basse-Normandie et l'établissement, et demeurera la propriété exclusive de celui-ci.

5.2 Avis du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest II

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD OUEST III

CHU – niveau 03 – porte 03-508
14033 Caen cedex 9

Tel : 09.64.08.19.44. ou 02.31.47.57.81
Fax : 02.31.06.46.73.
E-mail : cppnordouest3@orange.fr

Caen, le 12 juin 2012

A.R.S.
OMÉDIT Basse-Normandie
à l'attention de M. Antoine ALIX
2 place Jean Nouzille
CS 55035
14052 Caen cedex 4

Réf CPP : A12-D31-VOL13

Monsieur,

Le comité a été saisi d'une demande d'avis consultatif concernant le projet d'étude intitulé « Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en Etablissement d'Hébergement pour Personne Agée Dépendante (EHPAD) » et conduit par M. Antoine ALIX, interne en pharmacie hospitalière à l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT).

Siégeaient ensemble ce 9 juin 2012, sous la présidence de M. Claude BAZIN,

Membres du premier collège

au titre du 1° de l'article R.1123-4 du CSP

- M. Claude BAZIN, médecin, Président du comité, membre titulaire,
- M. Guy LAUNOY, personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie, membre titulaire,
- M. Jean-François HERON, médecin, membre titulaire,
- M. Antoine COQUEREL, médecin, membre suppléant,

au titre du 3° de l'article R.1123-4 du CSP

- Mme Charlotte GOURIO, pharmacien hospitalier, membre titulaire,

Membres du second collège

au titre du 1° de l'article R.1123-4 du CSP

- M. Dominique BEYNIER, personne qualifiée en raison de ses compétences en matière d'éthique, membre titulaire,

au titre du 2° de l'article R.1123-4 du CSP

- Mme Anne MASSON, psychologue, membre suppléant,

au titre 3° de l'article R.1123-4 du CSP

- M. Michel CHARRIER, personne qualifiée en raison de ses compétences sociales, membre titulaire,

au titre 4° de l'article R.1123-4 du CSP

- M. Mathias COUTURIER, personne qualifiée en raison de ses compétences juridiques, membre titulaire,

au titre 5° de l'article R.1123-4 du CSP

- Mme Geneviève LEBLACHER, représentante d'association agréée de malades ou d'usagers du système de santé, membre titulaire,
- M. Xavier VIOLLET, représentant d'association agréée de malades ou d'usagers du système de santé, membre titulaire,

Le comité confirme le caractère non interventionnel de cette étude, tel que défini par l'article L.1121-1 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et l'article R.1121-2 du décret 2006-477 du 26 avril 2006 du CSP, et donne un **avis favorable à la condition que les dispositions soient prises auprès de la CNIL concernant l'anonymisation des données personnelles et médicales des patients.**

A la réception du complément d'information, le comité sera en mesure d'émettre un avis favorable définitif.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, mes salutations distinguées.



M. le Professeur Claude BAZIN,
Président

Documents étudiés

- courrier de M. Antoine ALIX du 31 mai 2012
- protocole
- document d'information
- grille de recueil de données administratives
- grille de recueil de données sur l'état des pratiques
- grille de recueil de données socio-démographiques

6 Liste des figures

Figure 1 : Evolution des dépenses de santé par tranche d'âge: comparaison entre 1992 et 2000 (30)..	18
Figure 2 : J.P. Bouchon, 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie.....	46
Figure 3 : Le développement de la fragilité avec l'avancé en âge	47
Figure 4 : Les 6 composants déclinés en éléments contributifs à la survenue d'un événement indésirable médicamenteux	66
Figure 5 : Circuit du médicament en EHPAD.....	84
Figure 6 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (1).....	101
Figure 7 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (2).....	101
Figure 8 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (3).....	102
Figure 9 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (4).....	102
Figure 10 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (5).....	103
Figure 11 : Capture d'écran questionnaire "Données administratives" (6).....	103
Figure 12 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (1) Prescription	105
Figure 13 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (2) Stockage	106
Figure 14 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (3) Préparation	107
Figure 15 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (3) Préparation	108
Figure 16 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (4) Distribution	110
Figure 17 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (5) Administration	111
Figure 18 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (6) Protocoles.....	112
Figure 19 : Capture d'écran questionnaire "Circuit du médicament" (7) transfert du patient	113
Figure 20 : Capture d'écran questionnaire "résident" (1) identification établissement	114
Figure 21 : Capture d'écran questionnaire "résident" (2) Tranche d'âge et sexe	115
Figure 22 : Capture d'écran questionnaire "résident" (3) Taille	116
Figure 23 : Capture d'écran questionnaire "résident" (4) Albuminémie	117
Figure 24 : Capture d'écran questionnaire "résident" (5) Pression artérielle.....	118
Figure 25 : Capture d'écran questionnaire "résident" (6) Créatininémie.....	118
Figure 26 : Capture d'écran questionnaire "résident" (7) Clairance à la créatinine.....	119
Figure 27 : Capture d'écran questionnaire "résident" (8) Hémoglobine glyquée	119
Figure 28 : Capture d'écran questionnaire "résident" (9) Comorbidités/Antécédents	120
Figure 29 : Capture d'écran questionnaire "résident" (10) Gestion des prescriptions concomitantes .	121
Figure 30 : Capture d'écran questionnaire "résident" (11) Médicaments anticholinergiques.....	123
Figure 31 : Capture d'écran questionnaire "résident" (12) Maladie d'Alzheimer et démences apparentées	124
Figure 32 : Capture d'écran questionnaire "résident" (13) Neuroleptiques	126
Figure 33 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14) AVK.....	128
Figure 34 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14bis) AVK	129
Figure 35 : Capture d'écran questionnaire "résident" (14ter) AVK.....	129
Figure 36 : Capture d'écran questionnaire "résident" (15) Digoxine.....	130
Figure 37 : Capture d'écran questionnaire "résident" (16) Insuline.....	131
Figure 38 : Capture d'écran questionnaire "résident" (17) Traitement antalgique	132
Figure 39 : Capture d'écran questionnaire "résident" (17bis) Traitement antalgique.....	132
Figure 40 : Capture d'écran questionnaire "résident" (18) Diurétiques et Laxatifs	133
Figure 41 : Capture d'écran questionnaire "résident" (19) IPP.....	134
Figure 42 : Capture d'écran questionnaire "résident" (20) Antibiotiques.....	135
Figure 43 : Capture d'écran questionnaire "résident" (20bis) Antibiotiques	136

Figure 44 : Exemple de fiche sur la thématique « Organisation de la prise en charge médicamenteuse et sécurisation du circuit du médicament »	170
Figure 45 : Exemple de fiche sur la thématique « Médicaments à surveillance particulière »	171
Figure 46 : Exemple de fiche sur la thématique « Recommandations de prise en charge et protocoles »	172
Figure 47 : Capture d'écran de la liste préférentielle (1)	174
Figure 48 : Capture d'écran de la liste préférentielle (2)	174

7 Liste des tableaux

Tableau 1: Population âgé par tranche d'âge en nombre et en proportion (16) (données INSEE)	12
Tableau 2: Projection de la population âgée par tranche d'âge de 2020 à 2060	12
Tableau 3: Causes de décès dans la population Française en 2009 (Données CépiDC)	15
Tableau 4: proportion des séjours hospitaliers en fonction du motif d'hospitalisation et de la tranche d'âge.....	17
Tableau 5: variation de la liaison protéique plasmatique avec l'âge	43
Tableau 6 : Equations permettant de mesurer la fonction rénale d'un individu	53
Tableau 7: Etudes sur le taux d'hospitalisation pour un ou des effet(s) indésirable(s) médicamenteux	60
Tableau 8: principales interactions d'ordres pharmacocinétiques	62
Tableau 9 : Effet indésirable ou symptôme pouvant évoquer une iatrogénie chez le sujet âgé et médicaments fréquemment impliqués.....	75
Tableau 10: Prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié dans les pays européens selon une revue de la littérature réalisée par Laroche dans sa thèse d'exercice	79
Tableau 11: Prescription en EHPAD.....	139
Tableau 12: Préparation des doses à administrer	142

8 Bibliographie

1. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Viellir en restant actif : Cadre d'orientation.* 2002.
2. **Haute Autorité de Santé.** *Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées.* 2009.
3. **Code de la Santé Publique.** Article L5111-1 Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007. *Legifrance.* [En ligne] [Citation : 15 Septembre 2012.]
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867&dateTexte=20100225>.
4. **Pire V, Fournier A, Schoevaerdt D, Spinewine A, Swine CH.** Polymédication chez la personne âgée. *Louvain Médical.* 2009, Vol. 128, 7, pp. 235-240.
5. **Blain H, Durant R, Blain A, Jeandel C.** Polymédication du sujet âgé: défaut d'observance et iatrogénie. *rev pra med gen.* 2001, Vol. 15, 536.
6. **Viktil K, BlixTron H, Moger A, Reikvam A.** Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol.* 2006, Vol. 63, 2, pp. 187-185.
7. **Garros B.** Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Act dos san pub.* 1998, 25, pp. 9-12.
8. **Queneau P, Grandmottet P.** *Proposition pour une prévention de la iatrogénie évitable.* s.l. : La documentation française, 1998.
9. **Société Française de Pharmacie Clinique.** *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse.* 2006. p. 23.
10. **La revue prescrire.** Des repères pour éviter les interactions médicamenteuses. *rev prescrire.* 2004, Vol. 24, 247.
11. **Levêque D, Lemachatti J, Nivoixa Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, Beretz L, Vinzio S.** Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *rev med int.* 2010, Vol. 31, pp. 170-179.
12. **Pharma-Flash.** Les interactions médicamenteuses impliquant la famille des cytochromes P450. *Pharma-Flash.* 2008, Vol. 35, 6, pp. 22-24.
13. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** Interactions médicamenteuses. *ANSM.* [En ligne] 2012. [Citation : 15 septembre 2012.]
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>.
14. **Code de la Santé Publique.** Article R5121-153. *legifrance.* [En ligne] [Citation : 15 Septembre 2012.]
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914905&dateTexte=&categorieLien=cid>.

15. **Commission européenne.** Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant l'article 29ter au chapitre V bis de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités p. *europa.eu*. [En ligne] [Citation : 17 septembre 2012.]
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:139:0028:0030:FR:PDF>.
16. **Institut National des Statistiques et Etudes Economiques.** Évolution de la population. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 22 Septembre 2012.]
http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3.htm.
17. **Institut National des Statistiques et Etudes Economiques.** Projections de population à l'horizon 2060. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 22 Septembre 2012.]
http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1320.
18. **Institut National des Statistiques et Etudes Economiques.** Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2012, France métropolitaine. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 26 Septembre 2012.]
http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2.htm.
19. **Institut National des Statistiques et Etudes Economique.** Espérance de vie à divers âges, France. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 23 Septembre 2012.]
http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm.
20. **Gaymu J.** Aspects démographiques du vieillissement. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2006, 5-6, pp. 38-39.
21. **Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie.** *Profil de la région Basse-Normandie*. 2008.
22. **Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé.** *Enquête sur la santé et la protection sociale*. 2010.
23. **Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques.** *Enquête sur la santé et la protection sociale*. 2004.
24. **Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques.** Enquête auprès des établissements pour personnes âgées. *Etudes et Résultats*. 2005, 379.
25. **Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques.** *Les personnes âgées en institution*. 2011.
26. **Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.** Principaux motifs de recours et/ou diagnostics pour 100 séances de médecins selon l'âge en 2010. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 15 Novembre 2012.]
http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=NATCCV06201®_id=0.
27. **Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des statistiques.** Les motifs de recours à l'hospitalisation de court séjour en 2008. *Etudes et Résultats*. 783.

28. **Grignon M.** Les conséquences du vieillissement de la population sur les dépenses de santé. *Questions d'Economie de la Santé*. 2003, 66.
29. **Organisation des Nations Unis.** *Rapport de la deuxième assemblée mondiale sur le vieillissement*. Madrid : s.n., 2002.
30. **Conférence Nationale de Santé.** *Eléments de réflexion pour une politique nationale de santé 2011-2025*. 2011. p. 6.
31. **Polton C, Sermet D.** *Le vieillissement de la population va-t-il submerger le système de santé ?* p.5-6, 2006, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.
32. **Dormont B.** Vieillesse et dépenses de santé. *Conférence du Collège de France*. [En ligne] 2010. [Citation : 30 Septembre 2012.] <http://conferences-cdf.revues.org/303>.
33. **Magnon R, Dechanoz G.** *Dictionnaire des soins infirmiers*. Lyon : AMIEC, 1995.
34. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé*. 2000.
35. **Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW.** Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963, Vol. 185, 12, p. 914.
36. **Code de l'action sociale et des familles.** Loi n° 2001-647 du 20 juillet 2001 relative à la prise en charge de la perte d'autonomie des personnes âgées et à l'allocation personnalisée d'autonomie. *legifrance*. [En ligne] [Citation : 10 Octobre 2012.] <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000406361>.
37. **Direction des Recherches, Etude, Evaluations et Statistiques.** Les enquêtes Handicap-Santé. *DREES*. [En ligne] [Citation : 15 Octobre 2012.] <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-enquetes-handicap-sante,4267.html>.
38. **Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P et al.** Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Revue Neurologique*. 2003, Vol. 159 (4), pp. 405-411.
39. **three city study.** Etude des 3 cités. *three-city-study.com*. [En ligne] [Citation : 15 Novembre 2012.] <http://www.three-city-study.com/1-etude-des-trois-cites-3c-historique.php>.
40. **Corpus de gériatrie.** Chapitre 6: Confusion et démence. *longuevieetautonomie*. [En ligne] 2000. [Citation : 5 Novembre 2012.] http://www.longuevieetautonomie.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=53.
41. **Ministère des Affaires Sociales et Sanitaires.** Les soins infirmiers à domicile. *Ministère des Affaires Sociales et Sanitaires*. [En ligne] [Citation : 16 Novembre 2012.] <http://www.social-sante.gouv.fr/espaces,770/personnes-agees-autonomie,776/dossiers,758/aide-a-domicile,886/les-soins-infirmiers-a-domicile,6222.html>.

42. **Assurance Maladie.** Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? *ameli.fr*. [En ligne] [Citation : 16 Novembre 2012.]
<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>.
43. **Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé.** DONNEES DE CADRAGE : LES AFFECTIONS DE LONGUE DUREE (ALD) . *IRDES*. [En ligne] [Citation : 17 Novembre 2012.]
<http://www.irdes.fr/EspaceEnseignement/ChiffresGraphiques/Cadrage/ALD/PrevalenceALD.htm>.
44. **Lancry, PJ.** *Mission préparatoire à l'expérimentation de la réintégration du budget médicaments dans le forfait soins de établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes*. 2009.
45. **KPMG.** Observatoire des EHPAD 2012. *kpmg.com*. [En ligne] [Citation : 15 Janvier 2013.]
<http://www.kpmg.com/FR/fr/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/Observatoire-des-EHPAD-2012.pdf>.
46. **Senat.** Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 : Secteur médico-social. *Senat.fr*. [En ligne] [Citation : 15 Janvier 2013.]
<http://www.senat.fr/rap/109-090-3/109-090-33.html>.
47. **Furlan, A.** Le projet de vie individualisé de la personne résidente en EHPAD. [En ligne] [Citation : 18 Janvier 2013.]
<http://detour.unice.fr/documents/clinique/PVIEHPADfurlan.pdf>.
48. **Ordre National des Infirmiers.** Infirmier coordonnateur en EHPAD. *Ordre National des Infirmiers*. [En ligne] [Citation : 15 Janvier 2013.]
<http://www.ordre-infirmiers.fr/les-infirmiers/les-metiers-infirmiers/infirmier-coordonateur-en-ehpad.html>.
49. **Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes.** *Guide: Sécurisation du circuit du médicament dans les Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)*. 2012.
50. **MEDISSIMO.** Convention EHPAD-Officine 2013. *MEDISSIMO*. [En ligne] [Citation : 20 Janvier 2013.]
<http://www.medissimo.fr/Main/Portals/0/Biblio/Convention%202013.pdf>.
51. **Inspection Générale des Affaires Sociales.** *Rapport d'évaluation de l'expérimentation de réintégration des médicaments dans les forfaits soins des EHPAD sans pharmacie à usage intérieur*. 2010.
52. **Le Deun P, Gentric A.** Vieillesse réussie. *mt*. 2007, Vol. 13, 1, pp. 3 - 16.
53. **Le Gall JY, Ardaillou R.** *Biologie du vieillissement*. 2009.
54. **Corpus de gériatrie.** Le vieillissement humain. *Chups.jussieu*. [En ligne] 2000. [Citation : 29 Novembre 2012.]
http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/01_vieillessement.pdf.

55. **Goudable J, Favier A.** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Mdtabol.* 1997, Vol. 11, pp. 115-20.
56. **Académie nationale de Pharmacie.** *Personnes âgées et médicaments.* 2005.
57. **Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.** *Traitements de la DMLA.* 2001. pp. 23-24.
58. **Péhourcq F, Molimard M.** Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2002. Vol. 19, p. 356.
59. **Thériaque.** Monographie du Modopar125 (100MG/25MG) CPR . *Theriaque.* [En ligne] [Citation : 2 Décembre 2012.]
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7864>.
60. **Corpus de gériatrie.** Polypathologie et médicaments, iatropathologie. *longuevieetautonomie.* [En ligne] 2000. [Citation : 7 Novembre 2012.]
http://www.longuevieetautonomie.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=53.
61. **Thériaque.** Monographie du Diazepam . *Thériaque.* [En ligne] [Citation : 2 Decembre 2012.]
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7966&info=CLASS>.
62. **Jackson SHD.** Pharmacodynamics in the elderly. *J R Soc Med.* 1994, Vol. 84, Supplement No 23.
63. **Ferchichi S, Antoine V.** Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev med int.* 2004, Vol. 25, pp. 582-590.
64. **Vuyk J.** Pharmacodynamics in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2003, Vol. 17, 2, pp. 207-218.
65. **Hilmer S, McLachlan A, Le couteur D.** Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fund Clin Pharm.* 2007, Vol. 21, pp. 217-30.
66. **Lang PO, Michel JP, Zekry D.** Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology.* 2009, Vol. 55, p. 539.
67. **Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.** Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2001, Vol. 56, 1, pp. 46-56.
68. **Trivalle C.** Le syndrome de fragilité. *Rev med Suisse.* 2004, 2323.
69. **Corpus de gériatrie.** La personne âgée malade. *CHU Pitié-Salpêtrière.* [En ligne] [Citation : 5 Décembre 2012.]
http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/03_personne_agee_malade.pdf.
70. **Lang PO, Dramé M, Jolly D.** Que nous apprend la cohorte SAFEs sur l'adaptation des filières de soins intra-hospitalières à la prise en charge des patients âgés? *Press Med.* 2010, Vol. 39, pp. 1132-42.
71. **Neuman M.** Importance des cytochromes P450 dans le métabolisme des anti-infectieux. *Antibiotiques.* 2006, Vol. 8, pp. 242-47.
72. **Cochat P, Dubourg L.** Rein et médicaments. *EMC-Pédiatrie.* 2004, Vol. 1, pp. 171-185.

73. **Haute Autorité de Santé.** *Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.* 2011.
74. **Berod T, Martinez S.** Modification of Diet in Renal Disease versus Cockcroft-Gault : quelle équation choisir pour adapter un traitement à l'état rénal du patient? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* 2012, pp. 1-7.
75. **Organisation Mondiale de la Santé.** Dénominations communes internationales. *WHO.* [En ligne] 2007. [Citation : 3 janvier 2013.] http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/inn_rdg_prs/fr/.
76. **Organisation Mondiale de la Santé.** Le système ATC/DDD. *WHO.* [En ligne] [Citation : 3 Janvier 2013.] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety.../11atc_ddd.pdf.
77. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** Catégories de prescription restreinte. *ANSM.* [En ligne] [Citation : 3 Janvier 2012.] <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Retrocession-hospitaliere/Retrocession-hospitaliere/Reexamen-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-tous-les-medicaments-reserves-a-l-usage-hospitalier/Categories-de-prescription-restreinte>.
78. **Chemtob-Concé MC.** La fixation du prix et les modalités de remboursement des médicaments en France. *Bulletin de l'ordre.* 2007, 396.
79. **Organisation Mondiale de la Santé.** La sécurité des médicament. *WHO.* [En ligne] 2005. [Citation : 3 Janvier 2013.] http://whqlibdoc.who.int/fact_sheet/2005/FS_293_fre.pdf.
80. **Queneau P, Bannwarth B, Carpentier CG.** Effets indésirables médicamenteux: comment les éviter? *Rev prat.* 2003, Vol. 17, 619.
81. **Lazarou J, Pomeranz B, Corey N, et al.** Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients. *J am med ass.* 1998, Vol. 279, 15, pp. 1200-1205.
82. **Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, et al.** Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002, Vol. 58, pp. 285-291.
83. **Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al.** Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Brit Med J.* 2004, Vol. 329.
84. **Budnitz D, Pollock D, Weidenbach K, et al.** National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *J Am Med Assoc.* 2006, Vol. 296, 15, pp. 1858-1866.
85. **Laroche ML, Boqueho S, Vallejo C et al.** Effets indésirables médicamenteux aux urgences: une étude prospective au CHU de Limoge. *J Eur Urg.* 2008, Vol. 21, 64-69.
86. **Doucet J, Jégo A, Noël D et al.** Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. *Clin Drug Invest.* 2002, Vol. 22, 6, pp. 385-92.
87. **DREES.** Les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. *Dossier Solidarité et Santé.* 2010, 17.

88. **Haute Autorité de Santé.** La déclaration des événements indésirables. *HAS*. [En ligne] [Citation : 20 Janvier 2013.]
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1098577/declaration-des-evenements-indesirables.
89. **Regional Centers of Pharmacovigilance.** Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French Pharmacovigilance Centres. *Thérapie*. 1999, Vol. 51, 1, pp. 21-7.
90. **Pouyane P, et al.** Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000, Vol. 25, 267 suppl.
91. **La revue prescrire.** Effets indésirables des soins en France, suite: l'étude ENEIS 2. *La revue prescrire*. 2011, Vol. 31, 338, pp. 913-918.
92. **Société Française de Pharmacie Clinique.** *Revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés REMED*. 2008.
93. **Albengres E.** Pharmacovigilance: I Structure et activité du système français. *Rev fr lab*. 2001, 330, pp. 39-44.
94. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** Organisation de la pharmacovigilance nationale. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 25 Janvier 2013.]
<http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/%28offset%29/0>.
95. **Organisation Mondiale de la Santé.** Méthode d'imputabilité française. *OMS*. [En ligne] [Citation : 20 Janvier 2013.]
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf
96. **Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé.** *Enquête Santé Protection Sociale*. 2000.
97. **Auvray L, Sermet C.** « Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées » Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie et société*. 2002, 103, pp. 13-27.
98. **Salles-Montaudon N, Fourier A, Dartigues J.F. et al.** Evaluation des traitements médicamenteux des personnes vivant à domicile. *Rev med int*. 2001, Vol. 21, p. 664.
99. **Bégaud B, et al.** Does age increased the risk of adverse drug reaction? *Br J Clin Pharmacol*. 2002, Vol. 54, pp. 548-52.
100. **Doucet J, et al.** Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé: épidémiologie et prévention. *Press Med*. 1999, Vol. 32, pp. 1789-93.
101. **Ankri J.** Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et société*. 2002, 103, pp. 93-106.
102. **Queneau P, et al.** Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a french survey. *Drug saf*. 30, 2007, pp. 81-8.
103. **Fauchais AL, et al.** Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Etude prospective de cohorte avec suivi à six mois.

104. **Doucet J, et al.** Affections iatrogéniques. *Imp Inter.* 19, 1997, pp. 425-31.
105. **Labetoulle M.** La iatrogénie: quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire? *J Fr Opht.* 2009, Vol. 32.
106. **Laroche ML, Bouthier F, Merle L, et al.** Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Intern.* 2009, Vol. 30, pp. 592-601.
107. **Fick D, Cooper J, Wade W et al.** Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med.* 2003, Vol. 163.
108. **Fick DM, et al.** American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS.* 2012, Vol. 60, pp. 616-31.
109. **Cecile M, Seux V, Pauly V et al.** Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques. *Rev med int.* 2009, Vol. 30, pp. 393-400.
110. **Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, et al.** Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2006, Vol. 63 (2), pp. 177-186.
111. **Carbonin P, et al.** Is age an independent risk factor of adverse drug reaction in hospitalized patient? *J Am Geriatr Soc.* 1991, Vol. 39, pp. 1093-9.
112. **Lamy, P.** Adverse drug effects. *Clin Geriatr Med.* 1990, Vol. 6, pp. 293-307.
113. **Legrain S, Lacaille S.** Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine.* 2005, Vol. 2, pp. 127-136.
114. **Claxton AJ.** A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001, Vol. 23, pp. 1296-310.
115. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** *Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé.* 2005.
116. **Adam M, et al.** Iatrogénèse des médicaments génériques en gériatrie. *Thérapie.* 2011, Vol. 66, 5, pp. 459-60.
117. **Bouvenot J, Villani P.** Approt des essais pré-AMM à la connaissance du risque iatrogène chez la personne âgée. *Thérapie.* 2004, Vol. 59, 2, pp. 233-236.
118. **Juurlink D, Mamdani M, Kopp A, et al.** Drug-Drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *J Am Med Assoc.* 2003, 289, pp. 1652-1660.
119. **Le Quintrec JL, et al.** Les essais thérapeutiques chez les sujets âgés : le point de vue des gériatres. *Thérapie.* 2005, Vol. 60, 2, pp. 109-115.
120. **Jalenques I, Vaille-Perret E, Toutauchaux R et al.** Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : plaintes des patients, analyse des situations, prévention. *NPG.* 2005, Vol. 5, pp. 24-27.
121. **Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF et al.** Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics.* 2009, Vol. 9, 30, pp. 1-10.

122. **Vaïlle-Perret E, et al.** Etats délirants et hallucination du sujet âgé. *Ann Med Psychol.* 2003, Vol. 37, pp. 823-5.
123. **Beers MH, et al.** Characteristic and quality of prescribing by doctors practicing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 1993, Vol. 41, pp. 802-16.
124. **Haute Autorité de Santé.** *Consommation Médicamenteuse Chez le Sujet Agé.* 2005.
125. **Assurance maladie des professions indépendantes.** *La dépense médicamenteuse en fonction du niveau de service médical rendu.* 2003.
126. **Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé.** *La prescription de médicaments à service médicale redu insuffisant en 2001.* 2001.
127. **Haute Autorité de Santé.** *Les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte.* 2009.
128. **Andro M, Estivin S, Gentric A.** Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Med int.* 2012, Vol. 33, pp. 122-127.
129. **Beers MH, Dang J, Hasegawza J et al.** Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991, Vol. 151, pp. 1825-32.
130. **Beers MH.** Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med.* 1997, Vol. 157, pp. 1531-6.
131. **Zhan C, et al.** Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical-Expenditure panel Survey. *JAMA.* 2001, Vol. 286, pp. 2823-9.
132. **Mc Leod JP, et al.** Defining inappropriate medication use in older adults. Results of US consensus panel experts. *Arch Intern Med.* 2003, Vol. 163, pp. 385-91.
133. **Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, et al.** Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005, Vol. 60, pp. 813-819.
134. **O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al.** STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatric Med.* 2010, Vol. 1, pp. 45-51.
135. **Lang PO, Hasso Y, Belmin J, et al.** STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Rev can santé publique.* Vol. 100 (6), 2009, pp. 426-433.
136. **Haute Autorité de Santé.** Prescrire chez le sujet âgé. *HAS.* [En ligne] 2005. [Citation : 10 Février 2013.]
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf.
137. **Haute Autorité de Santé.** EPP Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. *Haute Autorité de Santé.* [En ligne] 2009. [Citation : 10 Février 2013.]
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/epp_prescriptionmedicamentouse_chez_le_sujet_tres_age_version_deflogos.pdf.

138. **Académie Nationale de Médecine.** *La prescription des médicaments chez la personne âgée.* 2012.
139. **Bates DW, et al.** Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995, Vol. 274, pp. 29-37.
140. **Bernheim C, Schmitt E, Dufay E.** Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse: à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM. *Oncologie.* 2005, Vol. 7, pp. 104-119.
141. **Bouchand F, et al.** Interventions pharmaceutiques avant et après informatisation de la prescription dans un service de médecine interne. *Press Med.* 2007, Vol. 36, pp. 410-18.
142. **Grégoire B.** *Préparation des doses à administrer en EHPAD: états des lieux d'une pratique à controverse.* EHESP. 2009.
143. **Finiels H, et al.** Les troubles de la déglutition chez le sujet âgé: Aspects épidémiologiques. *Press Med.* 2001, Vol. 30, pp. 1623-24.
144. **Haute Autorité de Santé.** *Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments.* 2011.
145. **OMÉDIT Haute Normandie.** Administration formes sèches per-os. *OMÉDIT Haute Normandie.* [En ligne] 2011. [Citation : 2 Décembre 2012.]
http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CD8QFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.omedit-hautenormandie.fr%2Ffiles%2Fadministration_formes_seches_per_os_omedit_haute_normandie_novembre_2011.xls&ei=s3LAUKW4HcrA0AG8oYCwBg&usq=AFQjCNHO8z9qCRJu
146. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** *Bonnes Pratiques de Préparation.* 2007.
147. **Code de la Santé Publique.** Article R4311-5. *legifrance.* [En ligne] 2004. [Citation : 6 Décembre 2012.]
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913892&dateTexte=&categorieLien=cid>
148. **Code de la Santé Publique.** Article R. 4312-14. *legifrance.* [En ligne] 2004. [Citation : 6 Décembre 2012.]
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=F8F9B19748BB0569960A373B47471EF7.tpdjo05v_1?idArticle=JORFARTI000001526519&cidTexte=JORFTEXT000000421679&dateTexte=
149. **Code de l'Action Sociale et de Familles.** LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). *legifrance.* [En ligne] 2009. [Citation : 6 Décembre 2012.]
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=DAD14ABEEB486202145553FA4E9840DA.tpdjo13v_2?idArticle=JORFARTI000020880332&cidTexte=JORFTEXT000020879475&dateTexte=29990101&categorieLien=id
150. **Carnaham RM, et al.** The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-related Anticholinergic Burden: Association with Serum Anticholinergic Activity. *J clin phar.* 2006, Vol. 46, pp. 1481-84.

151. **Khammassi N, Ben Mansour A, Abdelhedi H, et al.** Les effets indésirables des psychotropes chez le sujet âgé : étude rétrospective de 35 cas. *Rev med int.* 2012, Vol. 170, pp. 251-55.
152. **La revue Prescrire.** Patients âgés déments et neuroleptiques: un excès de mortalité. *La revue Prescrire.* 2010, Vol. 30, 320.
153. **Haute Autorité de Santé.** *Limiter la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer.* 2008.
154. **Saravane D, Feve B, Frances Y, et al.** Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'encéphale.* 2009, Vol. 35, pp. 310-39.
155. **Roulet L, et al.** Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Med Intern.* 2012, Vol. 33, pp. 439-45.
156. **Howard R, et al.** Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *NEJM.* 2012, Vol. 336, 10, pp. 893-903.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'U.F.R.

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs