



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2016

par Mme BARATAY Bénédicte

Née le 02 janvier 1993 à Lyon 4^{ème} (Rhône)

**Exposition médicamenteuse anticholinergique et sédatrice
chez les personnes âgées prises en charge par les équipes
mobiles de la région Rhône-Alpes**

JURY

Présidente : Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités – Praticien hospitalier

Directrice : Mme MOUCHOUX Christelle, Maître des Conférences des Universités –
Praticien hospitalier

Membres : Mme CASTEL-KREMER Elisabeth, Praticien hospitalier médecine gériatrique
M. GERVAIS Frédéric, Pharmacien Assistant Spécialiste

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTÉ

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JO
RDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTÉ**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIÈNE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE A LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIÉS TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86ème section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES(85ème section)
Monsieur Karim MILADI (85ème section)
Madame Laurence PAGES (87ème section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

À Madame Roselyne BOULIEU

Je vous remercie d'avoir accepté, tout d'abord, de participer à ma soutenance de stage hospitalier de 5^e année et maintenant, de présider cette thèse. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

À Madame Christelle MOUCHOUX

Je vous remercie pour votre encadrement aussi bien lors de mon stage que de ma thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet qui m'a beaucoup plu, merci pour votre confiance, vos conseils et votre soutien.

À Madame Élisabeth CASTEL-KREMER

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir aidé à la réalisation de ce projet.

À Monsieur Frédéric GERVAIS

Merci beaucoup de m'avoir invitée à ta soutenance de thèse, de ton aide tout le long de ce projet et enfin d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À tous les membres des Équipes Mobiles de Gériatrie

Je vous remercie pour votre participation à cette étude et pour votre collaboration notamment lors du recueil des données.

À ma famille,

À mes parents, merci d'avoir toujours été là durant toutes ces années d'études qui auraient été bien plus dures sans votre aide et votre soutien.

À mes grands-parents, même si vous ne pouvez être là pour ma soutenance de thèse, j'espère que vous auriez été fiers de moi. **Mamie,** c'est grâce à toi que ce projet me tient à cœur et j'espère qu'il permettra une avancée dans les recherches sur les chutes des personnes âgées.

À mes amis,

À ceux de pharmacie, merci pour ces années d'études qui auraient été bien différentes sans vous et pour tous ces moments ensemble.

Et à tous les autres, merci pour ces vacances, week-ends, après-midis, déjeuner, goûters diners, soirées et pauses-café passés avec vous. J'espère qu'il y aura beaucoup d'autres bons moments ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIÈRES	9
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	11
TABLE DES FIGURES	13
TABLE DES TABLEAUX.....	14
INTRODUCTION	15
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE: GÉNÉRALITÉS.....	18
1. LA PERSONNE ÂGÉE	19
1.1 DÉFINITIONS.....	19
1.2 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES.....	20
1.3 PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE	21
1.3.1 Variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	21
1.3.1.1 Les variations pharmacocinétiques.....	22
1.3.1.2 Les variations pharmacodynamiques.....	26
1.3.2 Quotient fonctionnel et vieillissement	27
1.3.3 Fragilité de la personne âgée	29
1.3.4 Polypathologie et polymédication	31
2. LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE	36
2.1 DÉFINITIONS ET CHIFFRES.....	36
2.2 IMPACT/ CONSÉQUENCES	37
2.3 FACTEURS DE RISQUE	39
2.3.1 Les facteurs de risques liés au patient	40
2.3.2 Les facteurs liés au traitement.....	41

2.3.2.1	Les médicaments anticholinergiques.....	42
2.3.2.2	Les médicaments sédatifs	44
2.4	OUTILS UTILISÉS POUR IDENTIFIER LES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES	46
2.4.1	La liste de Beers	46
2.4.2	La liste de Laroche.....	47
2.4.3	L’outil STOPP/START	47
2.5	LES OUTILS D’ÉVALUATION DE LA CHARGE ANTICHOLINERGIQUE ET/OU SÉDATIVE DES PRESCRIPTIONS.....	48
2.5.1	Les outils de mesure de la charge anticholinergique.....	48
2.5.2	Les outils de mesure de la charge sédative.....	49
2.5.3	Le Drug Burden Index.....	50
2.5.3.1	Présentation de l’outil.....	50
2.5.3.2	Utilisation du DBI dans l’évaluation de l’impact clinique de l’exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs	53

PARTIE ARTICLE : Exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatif chez les personnes âgées prises en charge par les équipes mobiles de gériatrie de la région Rhône-Alpes..... 58

1.	RATIONNEL	59
2.	CONTEXTE.....	61
2.1	NAISSANCE D’UN PROJET	61
2.2	LES ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE	61
3.	OBJECTIFS	64
4.	MÉTHODOLOGIE	65
4.1	PATIENTS	65
4.2	ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE	65
4.3	DESIGN DE L’ÉTUDE.....	66
4.4	CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	66
4.5	RECUEIL ET SAISIE DES DONNÉES.....	67
4.5.1	Recueil des données	67
4.5.2	Saisie des données	69
4.6	ANALYSES STATISTIQUES	69
5.	RÉSULTATS.....	70
5.1	POPULATION	70
5.2	ÉVALUATION DE LA CHARGE MÉDICAMENTEUSE	72
5.3	ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DES ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE	73
5.4	RELATION ENTRE LE DBI ET LES CHUTES OU LES HOSPITALISATIONS.....	75
6.	DISCUSSION	76
6.1	RÉSULTATS PRINCIPAUX	76
6.2	COMPARAISON PAR RAPPORT À LA LITTÉRATURE.....	77
6.3	FORCES ET LIMITES DE L’ÉTUDE	79
6.4	PERSPECTIVES	80

CONCLUSION..... 82

ANNEXES..... 85

BIBLIOGRAPHIE 89

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

ACE : Addenbrooke's Cognitive Examination

Ach : Acetylcholine

ADL : Activities of Daily Living

ADS : Anticholinergic Drug Scale

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Anticholinergic Risk Scale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BZD : Benzodiazépine

CREDES : Centre de Recherche, d'Études et de Documentation en Économie de la Santé

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DBI : Drug Burden Index

DDD : Defined Daily Dose

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

DSST : Digit Symbol Substitution Test

EHPA : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées

EHPAD : Établissement d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet Indésirable

EIG : Effet Indésirable Grave

EMG : Équipe Mobile de Gériatrie

ENEIS : Enquête Nationale des Évènements Indésirables associés aux Soins

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

MMS : Mini-Mental State

MMSE : Mini-Mental State Examination

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Personne Agée

PMI : Prescription Médicamenteuse Inappropriée

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNC : Système Nerveux Central

SPPB : Short Physical Performance Battery

START : Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

STOPP : Screening Tool of Older Person’ potentially inappropriate Prescriptions

TMT : Trail Making Task

Vd : Volume de distribution

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Pyramide des âges entre 2007 et 2060	20
Figure 2 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge.....	23
Figure 3 : Distribution des valeurs de la créatininémie (a) ou de la clairance de la créatinine (b) en fonction du sexe dans une population sélectionnée de 270 femmes et 286 hommes non hospitalisés.....	26
Figure 4 : Modèle 1+2+3 inspiré de J.P. Bouchon	28
Figure 5 : Pathologies déclarées par les participants à la cohorte 3C.....	32
Figure 6 : Répartition des résidents suivant le nombre de pathologies.....	33
Figure 7 : Relation entre polypathologie et polymédication.....	34
Figure 8 : Répartition des résidents selon le nombre de médicaments consommés par jour.....	35
Figure 9 : Relation entre iatrogénie et syndromes gériatriques	38
Figure 10 : Taux de prévalence de la consommation de BZD en France.....	44
Figure 11 : Exemple de calcul du DBI total d'une prescription.....	52
Figure 12 : Principaux services d'hospitalisation.....	71
Figure 13 : Principaux motifs d'hospitalisation	72

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales formules d'estimation du DFG.....	25
Tableau 2 : Effets indésirables des médicaments anticholinergiques.....	43
Tableau 3 : Récapitulatif des données recueillies par les EMG	68
Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus	70
Tableau 5 : Pourcentage de prescription suivant les valeurs du DBI.....	73
Tableau 6 : Nombre de prescriptions de molécules ayant des propriétés	74
Tableau 7 : Nombre de prescriptions ayant 0 à 5 molécules	74
Tableau 8 : DBI moyen chez les patients ayant chuté ou non dans l'année	75

INTRODUCTION

Le travail présenté dans cette thèse fera l'objet d'un article scientifique en langue anglaise et a été accepté en communication orale au congrès de la Société Française de Gériatrie-Gérontologie.

Les personnes âgées (PA), de plus en plus nombreuses, sont une population de patients à risque nécessitant une prise en charge adaptée à leur spécificité. Les changements physiologiques entraînant des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la diminution des réserves adaptatives et l'augmentation du nombre de pathologies sont des facteurs majorant la vulnérabilité des PA. De plus, la polypathologie implique souvent une polymédication résultant des prescriptions médicales mais également de l'automédication. Ainsi, les professionnels de santé doivent être vigilants afin de limiter les risques de iatrogénie médicamenteuse. En effet, une étude prospective anglaise a montré que chez 18 820 patients âgés de plus de 16 ans, 6,5% des hospitalisations seraient liées à un effet indésirable (1). Bien que les particularités intrinsèques aux patients soient des facteurs de risques importants de iatrogénie, les traitements et notamment certaines classes de médicaments comme les médicaments anticholinergiques ou sédatifs ont également des conséquences néfastes chez les PA. Ainsi, une étude de cohorte américaine a montré que le risque de démence était augmenté de plus de 50 % chez les patients ayant plus de trois ans cumulés d'exposition aux médicaments anticholinergiques (2,3). Divers outils ont donc été développés afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse et limiter le risque d'effets indésirables.

Le *Drug Burden Index* (DBI), élaboré en 2007 par une équipe australienne, est l'un de ces outils et permet de mesurer la charge anticholinergique et sédatrice des ordonnances. Plusieurs études se sont intéressées à ce score et ont cherché à évaluer le lien entre l'exposition à ces médicaments et le risque de chutes, d'hospitalisations, de mortalité et de déclin cognitifs ou physiques chez les PA.

Le vieillissement de la population, les particularités des PA et le risque important de iatrogénie a conduit à la création, en 2002, d'Équipes Mobiles de Gériatrie (EMG). Leur but est d'améliorer le plan de soins des PA notamment grâce à des avis gériatriques concernant la prise en charge médicamenteuse.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, grâce au calcul du DBI, l'impact de l'intervention des EMG sur la charge médicamenteuse anticholinergique et sédatrice des patients hospitalisés. L'objectif secondaire est d'évaluer les connaissances des médecins des EMG sur les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et sédatrices.

Dans une première partie bibliographique, nous verrons comment peut être définie la PA et quelles sont ses particularités au niveau de la prise en charge médicamenteuse. Nous nous intéresserons ensuite à la iatrogénie, ses conséquences et ses facteurs de risques puis nous étudierons les outils, notamment le DBI, permettant d'optimiser les ordonnances et de limiter les effets indésirables. Dans une seconde partie, nous détaillerons le contexte, les objectifs, la méthodologie et les résultats de l'étude réalisée en collaboration avec les EMG de la région Rhône-Alpes. Après une discussion générale, nous étudierons les forces, les limites ainsi que les perspectives de l'étude.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE: GÉNÉRALITÉS

1. LA PERSONNE ÂGÉE

1.1 DÉFINITIONS

Dans un rapport de 1989, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considérait qu'« il n'est pas possible de donner pour les PA une définition unique qui pourrait être appliquée d'une manière cohérente ou serait utile dans tous les contextes » (4). En effet, cette définition change suivant le point de vue : biologique, social, économique et suivant la source utilisée. Ainsi, dans ce même rapport, l'OMS fixe à 60 ans la notion de « personne âgée » et à 80 ans celle de « grand âge ». L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), quant à elle, définit la PA comme une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec une polyopathie (5). Enfin, d'un point de vue socio-économique, le terme « PA » est souvent associé à la cessation d'activité et à la retraite. Il apparaît donc une grande hétérogénéité entre les différentes définitions de la PA. (6,7)

1.2 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Grâce à l'allongement de la durée de vie due aux progrès médicaux et à l'avancé en âge de la génération des baby-boomers, la population française ne cesse de vieillir (8). Au 1^{er} janvier 2015, la proportion de personnes, âgées de 20 à 59 ans, a baissé de 2,9 points par rapport à 1995, tandis que celle des plus de 65 ans a augmenté de 3,5 points (9). Si les tendances se maintiennent, le nombre de personnes de plus de 60 ans augmenterait de 10,4 millions entre 2007 et 2060. Ainsi en 2060, une personne sur trois aura plus de 60 ans. La figure 1 montre que cette augmentation est encore plus marquée dans le « grand âge » : entre 2007 et 2060, le nombre de personnes de plus de 85 ans va passer de 1,3 à 5,4 millions (10).

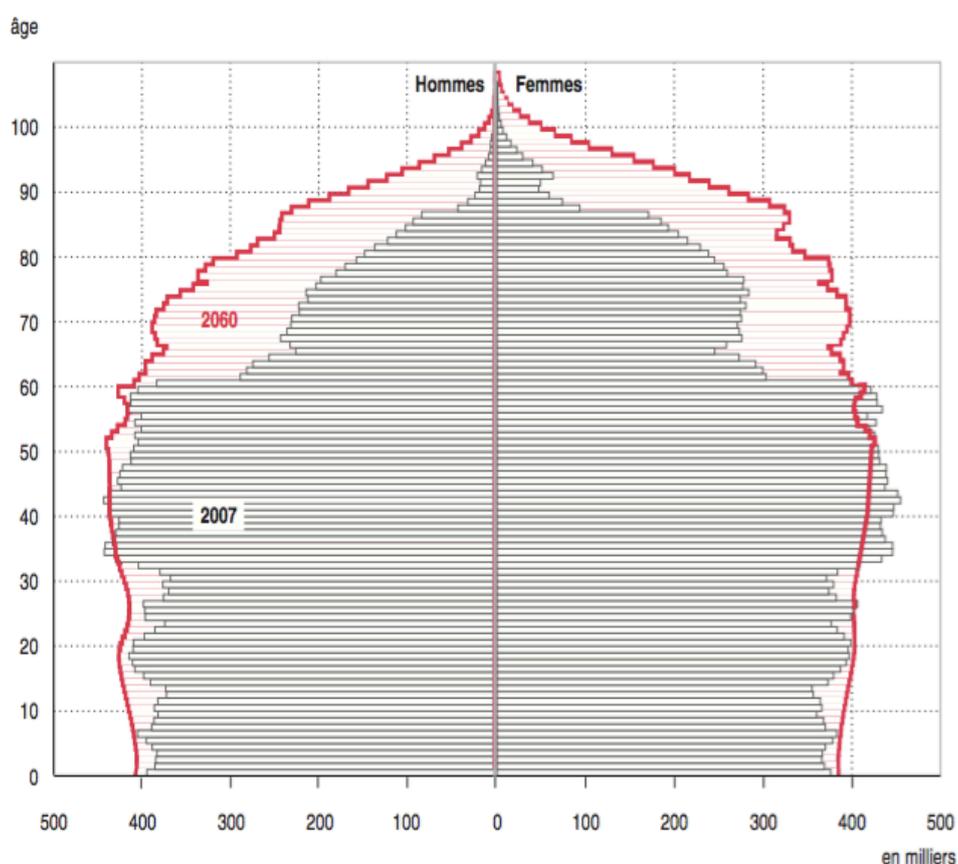


Figure 1 : Pyramide des âges entre 2007 et 2060

Source : Insee, projection de population à l'horizon 2060 (10)

Les projections sur 2050 indiquent une espérance de vie à la naissance de 89 ans pour les femmes et une réduction des écarts d'espérance de vie entre femmes et hommes de 5,2 ans contre 7,1 ans en 2007. Les PA sont donc amenées à vivre plus longtemps, ce qui pose la question de la qualité de vie. En effet, il faut distinguer les termes « espérance de vie » et « espérance de vie en bonne santé perçue ». Le premier est global tandis que le deuxième ne prend en compte que les années où la qualité de vie est perçue comme satisfaisante. Ainsi, en 2014, l'espérance de vie en bonne santé est estimée à 63,8 ans pour les femmes et à 62,6 ans pour les hommes (11). En général chez la PA, la diminution de la qualité de vie est synonyme de perte d'autonomie et de dépendance. En 2012 en France, 1,17 million de PA sont considérées comme dépendantes et ce chiffre pourrait augmenter à 2,3 millions en 2060 (12).

Ce vieillissement sociétal et l'augmentation du nombre de personnes dépendantes sont à prendre en compte d'un point de vue médical car les PA sont des patients à risques nécessitant une prise en charge adaptée.

1.3 PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

Les PA sont sujettes à de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi qu'à de multiples pathologies augmentant le risque de iatrogénie. La prescription doit donc être optimisée afin de rester une chance et de permettre une bonne qualité de vie. Avec l'âge, les objectifs des traitements sont modifiés afin de s'adapter aux particularités de la PA et à son projet de vie (5,13).

1.3.1 Variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les principales conséquences du vieillissement et de la polypathologie au niveau de la prise en charge médicamenteuse sont les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

1.3.1.1 Les variations pharmacocinétiques

Au niveau pharmacocinétique, les quatre étapes (absorption, distribution, métabolisme, élimination) sont modifiées (7,13–18).

Certaines maladies, comme l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique, très fréquentes chez les PA, modifient la pharmacocinétique des médicaments. L'insuffisance rénale provoque une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques ainsi qu'une diminution de l'élimination rénale et de la filtration glomérulaire. L'insuffisance hépatique, quant à elle, entraîne une hypoalbuminémie et une augmentation de la bilirubine, responsables d'une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques, mais également de modifications au niveau du métabolisme en raison d'une diminution de l'activité enzymatique du foie (18,19).

L'âge est également un facteur important modifiant la pharmacocinétique des médicaments. Ainsi, au cours du vieillissement, l'absorption, première étape pharmacocinétique, est modifiée. En effet, la diminution de la sécrétion acide entraîne l'augmentation du pH gastrique avec parfois une hypochlorhydrie et un ralentissement de la vidange gastrique. Ces modifications peuvent faire varier la biodisponibilité orale de certains médicaments. C'est le cas, par exemple, de la L-Dopa dont la biodisponibilité est augmentée chez le sujet âgé parkinsonien (20). Ces changements pharmacocinétiques ont également une incidence sur la vitesse d'absorption, appréciée par la valeur du Tmax (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée), qui est ralentie pour divers médicaments comme la digoxine (21). Il semblerait enfin que l'absorption des formes orales liquides soit moins altérée que celle des solides qui se désagrègent plus lentement et parfois de façon incomplète.

Les voies d'administration, autres que celle *per os*, ont peu été étudiées mais il apparaît qu'au niveau transcutané, l'absorption est diminuée en raison d'une réduction de la perfusion sanguine.

La distribution est également une étape pharmacocinétique fortement modifiée par le vieillissement. Tout d'abord, une diminution de la masse maigre et une augmentation

de la masse grasse, comme schématisées dans la figure 2, modifient le volume de distribution (Vd) de certains médicaments. Ainsi, les médicaments lipophiles auront un Vd et une demi-vie augmentés ce qui majorera le risque d'accumulation et de relargage important en cas d'amaigrissement, tandis que les médicaments hydrophiles auront un Vd diminué entraînant un risque important de surdosage.

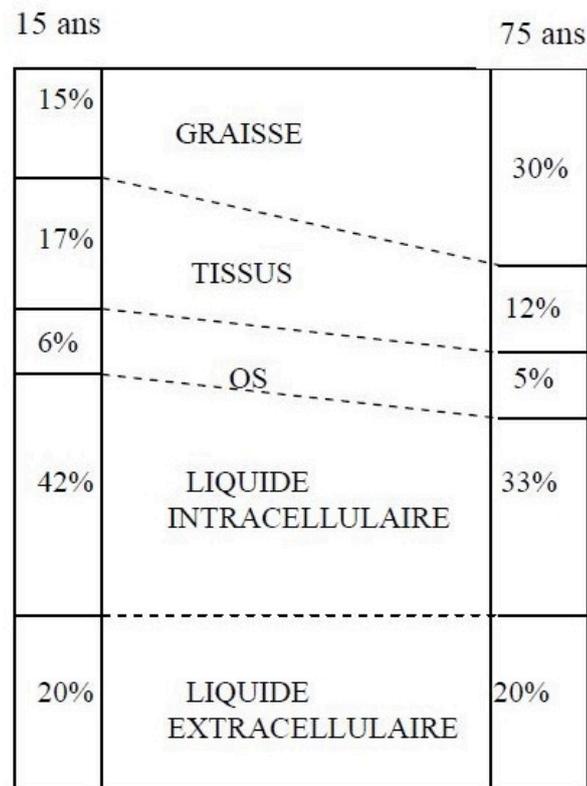


Figure 2 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge

Source : site internet de gériatrie (22)

Par ailleurs, une hypoalbuminémie, conséquence d'une dénutrition, est souvent retrouvée chez les PA. L'albumine étant une protéine plasmatique abondante fixant les médicaments, sa diminution physiologique ou pathologique entraîne une augmentation de la fraction libre active des médicaments et potentialise donc leur toxicité.

Le foie est l'organe principalement responsable du métabolisme des médicaments. Au cours du vieillissement, la masse et le débit hépatiques sont diminués, ce qui peut avoir une incidence importante sur la métabolisation des médicaments ayant un effet de

premier passage hépatique. De plus, l'activité des voies enzymatiques de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) est réduite notamment à cause de la diminution des capacités de métabolisation du cytochrome P450. Les voies enzymatiques de phase II, quant à elles, sont peu altérées chez les PA. Ce ralentissement de la métabolisation peut avoir des impacts sur la biodisponibilité des médicaments ayant un effet de premier passage hépatique. Il apparaît donc important de diminuer les doses chez les PA pour éviter les toxicités.

Enfin, l'élimination, principalement rénale, peut être touchée au cours du vieillissement entraînant une baisse du nombre de néphrons, une réduction de la clairance rénale et une diminution de la filtration glomérulaire, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire. Ceci peut avoir comme conséquences, l'allongement de la demi-vie d'élimination et l'augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments. Il est donc nécessaire d'évaluer la fonction rénale des PA afin de dépister celles dont l'élimination rénale est modifiée. Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale puisqu'il est corrélé à la quantité de néphrons fonctionnels. Pour le mesurer, le concept de clairance rénale (quantité de plasma épurée d'une substance par unité de temps) est utilisé avec la créatinine comme marqueur principal. En pratique clinique, plusieurs formules, permettant d'évaluer le fonctionnement des reins, existent et intègrent des données sur l'âge, le sexe, le poids et l'ethnie. Les principales formules utilisées sont détaillées dans le tableau 1 (23,24):

Cockroft & Gault	$\text{Cl créat} = \frac{1,25 \times \text{poids} \times (140 - \text{âge}) \times 0,84 \text{ (si femme)}}{\text{créatinémie}}$ <p>Avec Cl créat en ml/ min, poids en kg, âge en année, créatinémie en $\mu\text{mol/L}$</p>
MDRD	$\text{Cl créat} = A \times (\text{créatinémie} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ $\times 1,212 \text{ (si afro - américain)} \times 0,742 \text{ (si femme)}$ <p>A : 175 si dosage standardisé par méthode spectrométrique IDMS A : 186 si dosage non standardisé par méthode spectrométrique IDMS Avec Cl créat en ml/min, créatinémie en $\mu\text{mol/L}$ et âge en année</p>
CKD-EPI	$\text{Cl créat} = 141 \times \min\left(\frac{\text{créatinémie}}{K}; 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{créatinémie}}{K}; 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$ $\times 1,018 \text{ (si femme)} \times 1,159 \text{ (si afro américain)}$ <p>K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes Avec Cl créat en ml/min, créatinémie en $\mu\text{mol/L}$ et âge en année</p>

Tableau 1 : Principales formules d'estimation du DFG

Source : tableau réalisé d'après la revue du praticien, focus évaluer la fonction rénale, 2015 (24)

Les guidelines internationales demandent que la formule de Cockroft & Gault ne soit plus utilisée car celle-ci à des performances bien plus faibles que les deux autres. Elles recommandent d'employer de préférence la formule CKD-EPI en raison de meilleures performances sur l'ensemble des valeurs de DFG (25). Cependant, les gériatres préconisent généralement l'utilisation de la formule de Cockroft & Gault pour l'adaptation de la posologie des médicaments chez les PA (26).

La figure 3 montre que la clairance de la créatinine, calculée selon Cockroft & Gault et appréciant le DFG, diminue au fur et à mesure des années. Il est donc important d'estimer le DFG pour adapter la posologie et la fréquence de prises médicamenteuses chez les PA.

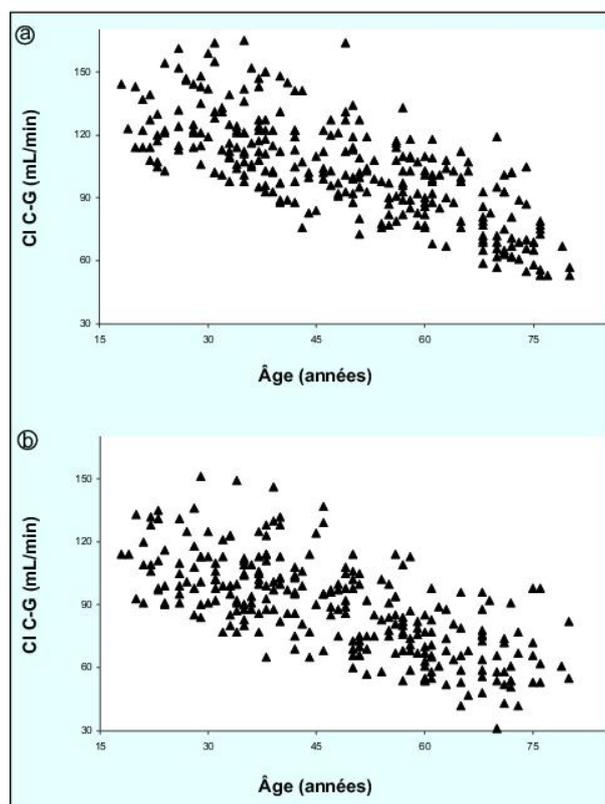


Figure 3 : Distribution des valeurs de la créatininémie (a) ou de la clairance de la créatinine (b) en fonction du sexe dans une population sélectionnée de 270 femmes et 286 hommes non hospitalisés

Source : annales de biologie clinique 2004 (27)

1.3.1.2 Les variations pharmacodynamiques

Au niveau pharmacodynamique, le vieillissement touche les principaux systèmes de neurotransmissions avec une modification de la sensibilité et du nombre de récepteurs. De plus, les PA sont souvent sujettes à des altérations d'organes ou des systèmes de régulation de l'homéostasie (7,13,14,16,17).

Au niveau cardio-vasculaire, l'augmentation de la noradrénaline chez les PA entraîne une désensibilisation et une diminution du nombre de récepteurs beta-adrénergiques. Ceci se traduit par une diminution de l'efficacité des catécholamines et des bêtabloquants. De plus la sensibilité des barorécepteurs est diminuée provoquant des hypotensions orthostatiques sous traitement antihypertenseur. Enfin, les PA sont plus

sensibles aux anti-vitamines K, il faut donc être prudent et augmenter progressivement afin d'optimiser l'effet anticoagulant.

Au niveau du Système Nerveux Central (SNC), il existe une réduction de plusieurs neurotransmetteurs comme la dopamine, l'acétylcholine et par conséquent une diminution de l'activité des récepteurs correspondants. Ainsi, lors de la prise de neuroleptique, le risque de syndrome parkinsonien est augmenté notamment en raison de la diminution de concentration en dopamine et du nombre de récepteurs dopaminergiques. De plus, les PA ont une barrière hémato-encéphalique plus perméable et un taux de p-glycoprotéine, responsable de l'efflux des médicaments, diminué. Ces phénomènes physiologiques favorisent les effets centraux des opiacés, des benzodiazépines (BZD), des antidépresseurs augmentant la fréquence d'effets indésirables (EI) neurologiques.

1.3.2 Quotient fonctionnel et vieillissement

L'OMS définit le vieillissement comme « associé à l'accumulation d'une importante variété de lésions moléculaires et cellulaires. Au fil du temps, ces lésions conduisent à une réduction progressive des ressources physiologiques, à un risque accru de diverses maladies, et à une diminution générale des capacités intrinsèques de l'individu » (6). Ainsi, le vieillissement correspond à une diminution des réserves adaptatives avec un temps de retour à l'état initial plus long après une perturbation physiologique.

Jean-Pierre Bouchon, dans son modèle du 1+2+3 repris par la figure 4, explique que le vieillissement réussi, dit naturel, est très rarement à l'origine du décès (7,28,29). En effet, celui-ci ne peut pas, à lui seul, entraîner une défaillance clinique mais, associé à d'autres facteurs, il peut conduire à la décompensation d'un organe. Ainsi, Jean-Pierre Bouchon décrit trois conditions nécessaires à la défaillance d'un organe :

1 : le vieillissement physiologique de l'organe qui ne peut être évité et est très variable d'un individu à l'autre. Il diminue les mécanismes d'homéostasie.

2 : les pathologies chroniques qui se rajoutent au cours du temps et dont l'évolution peut conduire à une défaillance.

3 : les événements intercurrents comme les maladies aiguës ou une déshydratation qui sont souvent des facteurs déclenchants.

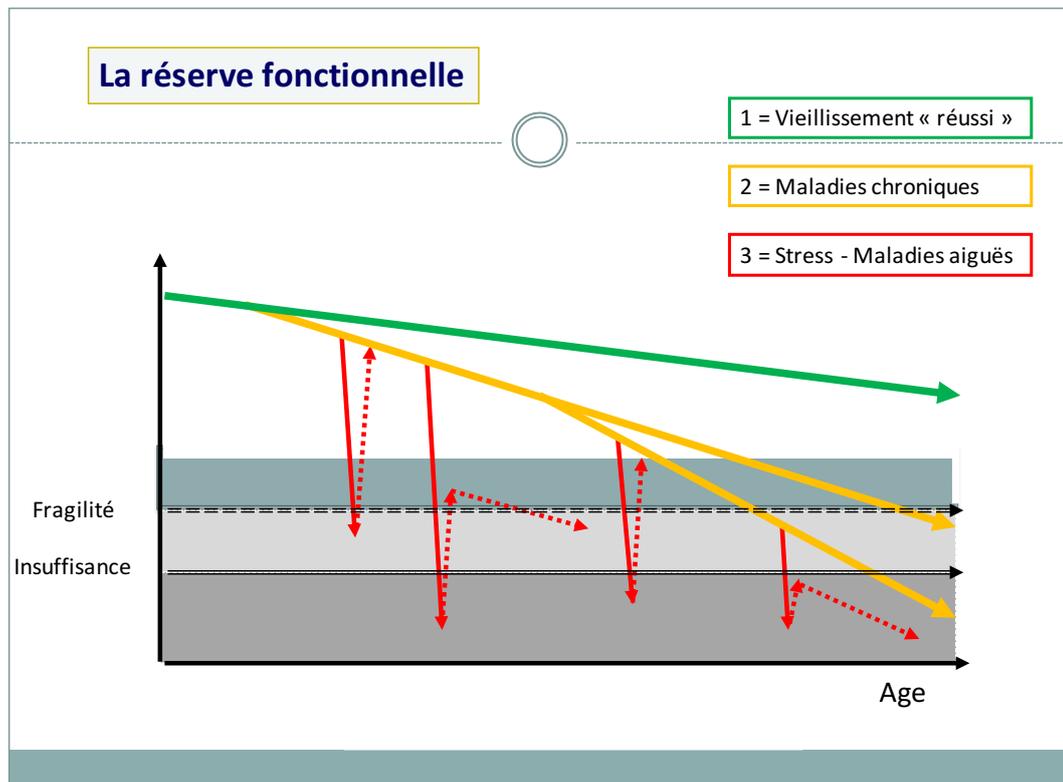


Figure 4 : Modèle 1+2+3 inspiré de J.P. Bouchon

Source : Graphique réalisé d'après la revue du praticien, JP Bouchon, 1+ 2+ 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie, 1984 (28)

Diverses situations peuvent alors aboutir à la défaillance d'un organe. Par exemple :

- 1 : le cerveau d'une personne de 85 ans,
- 2 : une maladie de Parkinson diagnostiquée il y a 5 ans,
- 3 : une prise trop importante de psychotropes entraînant une chute.

Les PA sont donc très hétérogènes en raison du vieillissement et des pathologies associées. Certaines ont un vieillissement dit « réussi » et sont pour l'instant dans la situation 1 décrite par Jean-Pierre Bouchon. D'autres souffrent de maladies chroniques (situation 2) diminuant leur réserve fonctionnelle. Enfin, chez certaines PA, des

évènements intercurrents (situation 3) peuvent abaisser rapidement la réserve fonctionnelle jusqu'au seuil de fragilité ou d'insuffisance.

1.3.3 Fragilité de la personne âgée

Le terme de « fragilité » est complexe grâce à ses nombreux sens. Linda Fried suggère, dans les années 1990, un premier concept de la fragilité reposant sur la perte progressive des capacités physiques due à des modifications physiologiques et métaboliques (30). Elle propose de définir la fragilité comme un syndrome clinique avec au moins trois des critères suivants :

- perte de poids non voulue de plus de 5 kg dans l'année précédente,
- fatigue importante,
- faiblesse des muscles fléchisseurs des doigts,
- vitesse de marche diminuée,
- activité physique diminuée (31).

À la même période, au Canada, Brown expose l'idée que la fragilité apparaît lorsqu'il devient plus difficile de prendre part aux activités pratiques et sociales de la vie quotidienne (32). Kenneth Rockwood, quant à lui, propose un modèle d'accumulation des déficits reposant sur le fait que la fragilité serait uniquement liée au nombre de problèmes de santé et non à leur nature ou à leur gravité (33–35). Bien que la fragilité ne soit pas exclusivement gériatrique, la plupart des personnes dites « fragiles » sont des PA. En effet, les pathologies associées au vieillissement et la diminution des systèmes d'homéostasie favorisent l'état de fragilité. C'est pourquoi, en 2011, la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie présente une définition : « la fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et

d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité, mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » (36).

Entre 2011 et 2012, un projet, intitulé « *Frailty Operative Definition-Consensus Conference* » et soutenu par la Commission Européenne a été réalisé afin d'arriver à un consensus sur le terme de la fragilité. Après plus de 130 tentatives de définitions, les chercheurs ont abouti à une définition : « *Frailty is a dynamic, non linear process that involves alterations in multiple domains of functioning, impacts multiple body systems and may be considered a clinical syndrome. It is different from vulnerability and disability and is often modulated by disease to the extent that the presence of co-morbidities tends to exacerbate the consequences of frailty. Definitions of frailty are frequently multidimensional involving a variety of psychological, social, emotional, and spiritual elements in addition to physical components.* » (37).

Les facteurs influençant la fragilité peuvent être socio-économiques (isolement, faible revenu), pathologiques (maladies chroniques, aiguës) ou psychiques (dépression, anxiété, confusion) (7,38). Les conséquences peuvent être très délétères, notamment sur l'autonomie avec une augmentation des chutes et des hospitalisations (7,39).

Identifier les PA fragiles permet une meilleure prise en charge des patients aussi bien au niveau de la décision thérapeutique que de l'évaluation des capacités fonctionnelles ou encore de l'orientation intra- ou extrahospitalière (30). C'est pourquoi des outils ont été développés pour dépister cette fragilité. Tout d'abord, Rockwood, en 2005, propose une échelle d'évaluation de la fragilité reposant sur l'évaluation de 70 critères portant aussi bien sur les pathologies que sur la qualité de vie ou que sur les fonctions physiques et cognitives. Cette échelle se base sur l'accumulation des déficits et se compose de sept graduations :

- excellente santé,
- bonne santé,
- bonne santé avec comorbidités traitées et asymptomatiques,

- vulnérabilité avec morbidités symptomatiques ou indépendance légèrement diminuée,
- fragilité légère avec un besoin d'aide pour quelques activités de la vie quotidienne,
- fragilité moyenne avec un besoin d'aide pour la plupart des activités de la vie quotidienne,
- fragilité sévère avec dépendance complète pour toutes les activités de la vie quotidienne ou personne en phase terminale d'une pathologie (33,34).

Une autre manière de dépister l'état de fragilité, notamment chez les PA, est l'utilisation de l'outil SEGA (Sommaire Évaluation du profil Gériatrique à l'Admission), élaboré en 2003 et permettant une évaluation rapide du profil de fragilité des PA. Cet outil, de plus en plus utilisée par les gériatres, est une grille de questions pouvant être complétée aussi bien par l'équipe médicale que par les personnes en contact avec une PA. Le score obtenu, à partir de cet outil, classe les patients en trois groupes :

- les personnes peu fragiles (score ≤ 8),
- les personnes fragiles (score < 11),
- les personnes très fragiles (score > 11) (40,41).

Les PA sont une population très sujette à la fragilité notamment à cause de l'accumulation des pathologies au fil des années. Cette polypathologie diminue leur quotient fonctionnel et est souvent accompagnée d'une polymédication.

1.3.4 Polypathologie et polymédication

Le nombre de pathologies, notamment celui des pathologies chroniques, augmente avec l'âge faisant des PA une population à fort risque de polypathologie.

La cohorte des Trois Citées, constituée de 9809 PA, débutée en 2001 et dont l'objectif était, entre autres, d'estimer le risque de démence attribuable aux pathologies

vasculaires, met en évidence différentes pathologies fréquemment rencontrées chez la PA (figure 5) :

- l'hypertension,
- l'hyperlipidémie,
- la dépression,
- le diabète,
- l'infarctus du myocarde,
- l'accident vasculaire cérébral (AVC),
- la maladie de parkinson (42).

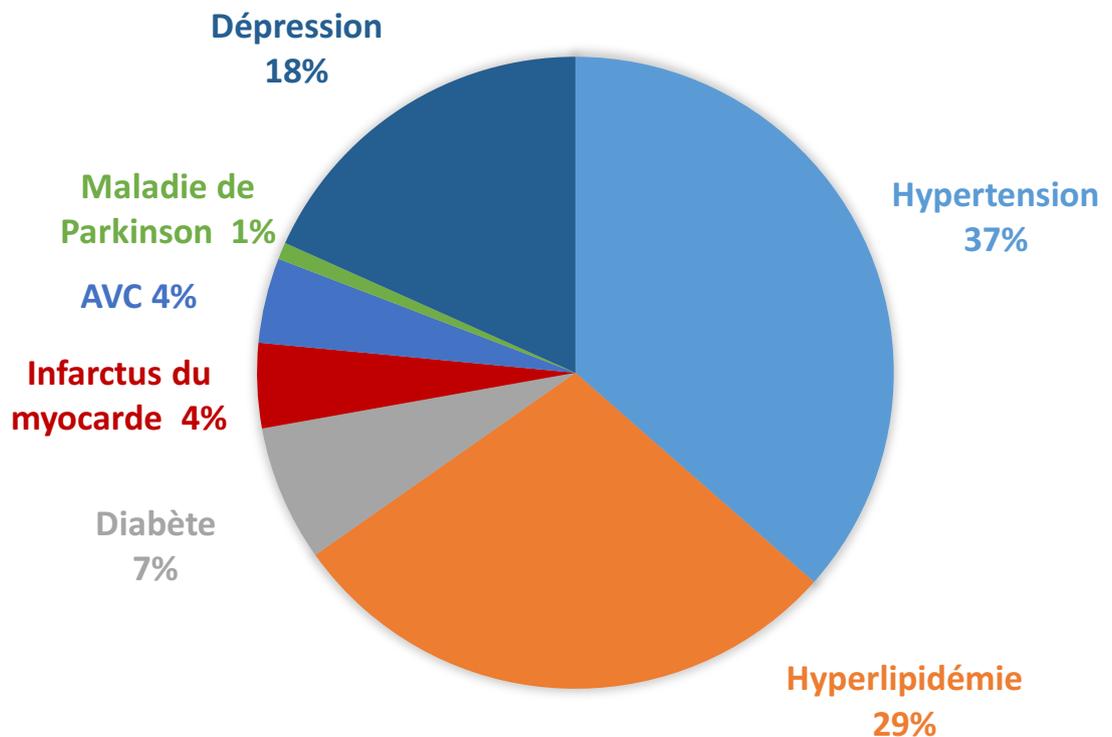


Figure 5 : Pathologies déclarées par les participants à la cohorte 3C

Source : graphique réalisé d'après « Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France: de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités » (42)

L'enquête EHPA 2003, réalisée auprès de 4462 personnes vivant dans des Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées (EHPA), avait pour but d'acquérir une meilleure connaissance des pathologies des PA vivant en institution (43). Cette étude

révèle tout d’abord que 8 résidents sur 10, tous établissements confondus, présentent au moins une affection neuropsychiatrique dont les plus fréquentes sont : la dépression (33% des résidents), le syndrome démentiel (33% des résidents) et les troubles du comportement (28% des résidents). Il apparaît également que les trois quarts des PA sont atteintes d’une pathologie cardiovasculaire dont 47% d’hypertension artérielle. Enfin, 49% des résidents souffrent d’affections ostéoarticulaires, 39% de pathologies uro-néphrologiques et 37% de maladies gastroentérologiques.

Les PA ne sont pas, en général, atteintes d’une seule pathologie mais de plusieurs. Ainsi, dans l’enquête datant de 1991, réalisée par l’Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et le Centre de Recherche d’Études et de Documentation en Économie de la Santé (CREDES), 74% des personnes de plus de 70 ans déclaraient souffrir d’au moins quatre maladies (44). L’enquête EHPA 2003, quant à elle, révèle que les PA vivant en institution cumulent en moyenne sept pathologies et que la moitié d’entre elles souffrent de quatre à neuf pathologies. Les résultats de l’enquête sont détaillés dans la figure 6 (43).

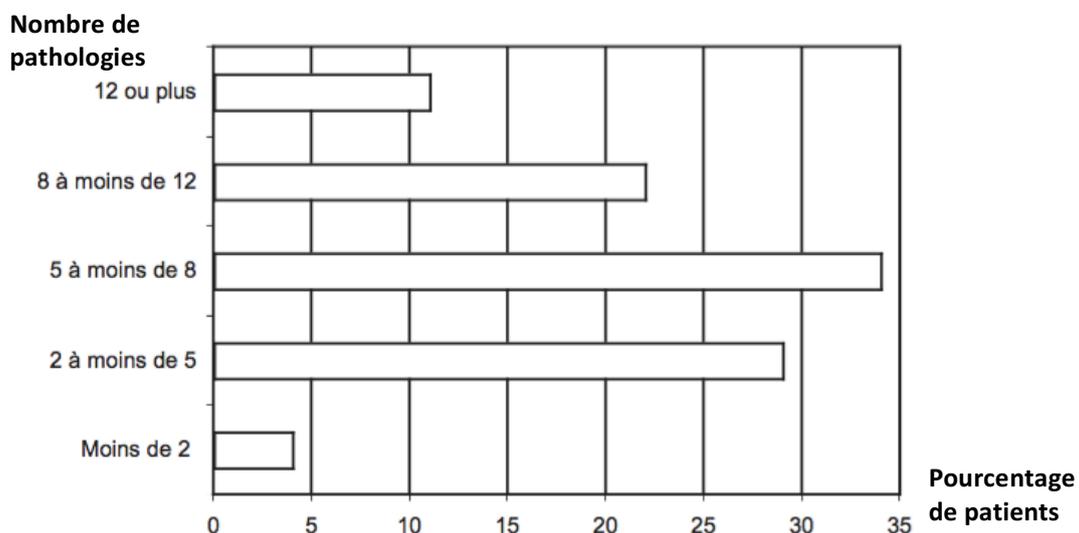


Figure 6 : Répartition des résidents suivant le nombre de pathologies

Source : enquête EHPA 2003 – volet pathologies et morbidité, DREES

La polyopathie implique souvent une polymédication. Ainsi, comme l'expliquent Laurence Auvray et Catherine Sermet dans une publication de 2002, « l'état de santé est le premier déterminant de la consommation pharmaceutique des personnes âgées » (45). La figure 7 montre que l'augmentation du nombre moyen de boîtes de médicament acquises est essentiellement liée au nombre de maladies déclarées.

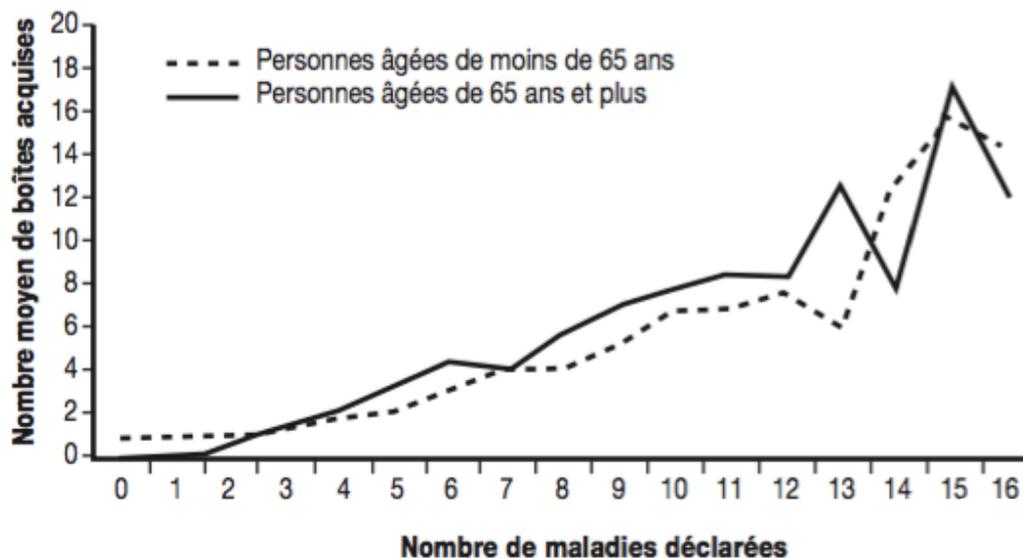


Figure 7 : Relation entre polypathologie et polymédication

Source : CREDES, Enquête ESPS 2000

La Haute Autorité de Santé (HAS) dans une publication de 2005 indique que les PA de 65 et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments par jour tandis que celles de 80 ans et plus en consomment 4,4 (5). Un sous projet de l'étude PAQUID, étudiant les démences et notamment la maladie d'Alzheimer dans la population générale, a montré que 89,1% des patients inclus, vivant à domicile, consommaient au moins un médicament par jour (moyenne de 4,1 médicaments par jour) et que ce pourcentage atteignait 94,1% pour les PA vivant en institution (46). Enfin, dans l'enquête EHPA 2003, les auteurs affirment que les résidents des EHPA consomment en moyenne 6,4 médicaments par jour. La figure 8 présente le détail des résultats de l'enquête (43).

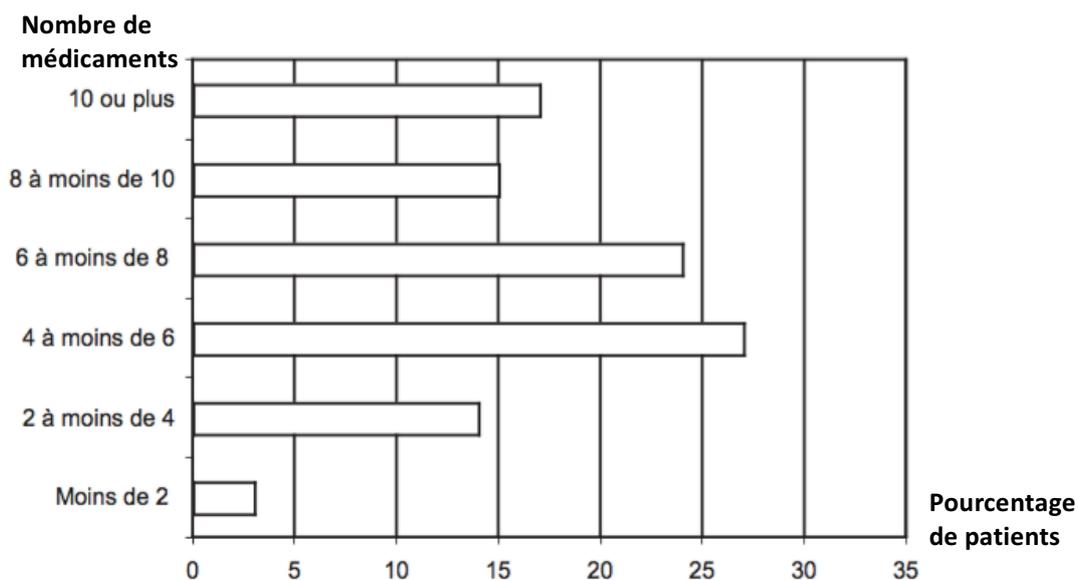


Figure 8 : Répartition des résidents selon le nombre de médicaments consommés par jour

Source : enquête EHPA 2003 – volet pathologies et morbidité, DREES

Les PA sont donc une population très consommatrice de médicaments. Il peut être intéressant de se demander à quelles classes thérapeutiques appartiennent ces médicaments ? Ainsi, dans la liste, proposée par le CREDES, des 30 médicaments les plus vendus aux PA, 50% sont à visée cardio-vasculaire, 23% sont des analgésiques, 10% permettent de traiter les troubles métaboliques et 6% sont des psychotiques (45). Les médicaments les plus consommés dans l'étude PAQUID sont, quant à eux, surtout ceux à visée cardio-vasculaire et les psychotropes (46).

Cette polymédication peut être très délétère en favorisant l'apparition d'effets indésirables augmentant le risque de iatrogénie. Le médecin, lors de la prescription, et le pharmacien, lors de la dispensation, doivent donc être vigilants afin d'évaluer la balance bénéfique/risque et ainsi limiter la iatrogénie médicamenteuse (13,47).

2. LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

2.1 DÉFINITIONS ET CHIFFRES

L'OMS définit, en 1969, la iatrogénie comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». Les effets indésirables (EI) correspondent alors aux réactions nocives et non voulues à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. Certains de ces EI sont dits « graves » (EIG), c'est-à-dire qu'ils :

- contribuent à un décès,
- mettent en jeu le pronostic vital,
- provoquent un handicap,
- ont pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale,
- entraînent ou prolongent une hospitalisation (48).

Il est important de ne pas confondre EI avec événement indésirable. Ainsi, la HAS définit les événements indésirables comme étant inattendus et consécutifs aux actes de

prévention, de diagnostic ou de traitement. Un événement indésirable grave provoque des conséquences graves pour le patient comme une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles invalidantes (49,50).

En 2009, la Direction de la Recherche, de l'Évaluation, des Études et des Statistiques (DREES) a publié une étude portant sur les événements indésirables graves associés aux soins en établissements de santé (ENEIS) auprès de 251 services hospitaliers de chirurgie et de médecine. Cette étude permet d'estimer la fréquence des EIG lors d'une hospitalisation, la part des admissions à l'hôpital dues à un EIG et le nombre d'EIG évitables définis comme « événements indésirables qui ne seraient pas survenus si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'événement indésirable ». Il apparaît alors que 6,2 EIG surviennent pendant la prise en charge pour 1000 jours d'hospitalisation, correspondant à un EIG tous les cinq jours dans un service d'une trentaine de lits. Cette enquête met également en évidence le fait que 4,5% des prises en charge hospitalières sont dues à un EIG. Ainsi, sur un total de 9 millions de séjours hospitaliers répertoriés dans les 251 services en 2009, entre 330 000 et 490 000 séjours seraient dus à un EIG. De plus, entre 160 000 à 290 000 séjours hospitaliers auraient pu être évités. Enfin, l'enquête révèle que plus de deux tiers des EIG à l'origine d'une hospitalisation et jugés évitables seraient associés à l'administration de produits de santé, en particulier de médicaments. Il apparaît donc que la iatrogénie peut avoir un impact important sur la santé du patient (51).

2.2 IMPACT/ CONSÉQUENCES

Une étude prospective anglaise de 2004 portant sur 18 820 patients de plus de 16 ans a montré que 6,5% des hospitalisations étaient liées à un EI, dont 80% directement dues à un accident iatrogène (1). Cette proportion, déjà importante dans la population générale, ne cesse d'augmenter avec l'avancée en âge. Ainsi, dans un rapport sur la consommation médicamenteuse, la HAS estime à 10% la proportion d'hospitalisations

fragilisent la PA en diminuant ses réserves adaptatives. À la suite de ces syndromes, les PA doivent souvent être hospitalisées ou admises dans un établissement spécialisé, type EHPAD (Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes). De plus, d'après le site internet de l'assurance maladie, la iatrogénie serait responsable du décès de 7 457 PA par an à l'hôpital en France (52).

La iatrogénie a donc des conséquences sanitaires mais également économiques très importantes. Le coût exact, pris en charge par l'Assurance Maladie, de la iatrogénie médicamenteuse est difficile à évaluer mais il est considérable. En effet, il comprend, entre autres : les prescriptions et les actes biologiques induits, les hospitalisations dues aux EIG, le suivi des séquelles (14). Ainsi, une étude française, publiée en 1998, a estimé le coût de la iatrogénie à 5580 euros par lit d'hôpital et par an (53). Une étude américaine a, quant à elle, estimé que les coûts annuels attribuables aux événements indésirables seraient de 5,6 millions de dollars pour un hôpital universitaire de 700 lits (54).

Ainsi la iatrogénie serait associée à un accroissement du recours au système de soins mais également à une augmentation de la mortalité, du risque d'événements indésirables médicamenteux et des coûts de prise en charge, ainsi qu'à une altération de la qualité de vie des PA (14,15,39,52–57).

Pour limiter la iatrogénie, il est important tout d'abord d'en connaître les facteurs de risque afin d'identifier les patients susceptibles d'être exposés à des EIG.

2.3 FACTEURS DE RISQUE

Différents facteurs de risque peuvent être amenés à augmenter le risque de iatrogénie chez les PA. Dans le paragraphe suivant, seuls les facteurs liés au patient et au traitement seront développés mais il ne faut pas oublier que l'organisation des soins peut également être un facteur de risque majeur dans la survenue d'EI. Il est également important de prendre en compte le fait que les PA sont peu incluses dans les essais

cliniques. En effet ceux-ci sont le plus souvent menés chez des patients jeunes, monopathologiques. Il est donc essentiel de surveiller les EI chez les PA, au travers de la pharmacovigilance, car ceux-ci n'ont pas forcément été détectés avant la commercialisation du médicament.

2.3.1 Les facteurs de risques liés au patient

La population âgée est très hétérogène face à la iatrogénie médicamenteuse. En effet, les facteurs de risques liés au patient sont souvent une conséquence du vieillissement et de la fragilité qui sont propres à chacun. Chez une même personne le risque peut également varier, notamment à cause des pathologies intercurrentes, de la déshydratation ou de la dénutrition par exemple. Ainsi, certains évènements augmentent la iatrogénie chez les PA :

- les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques,
- la polypathologie avec la survenue de pathologies aiguës déséquilibrant le traitement habituel,
- les troubles neurologiques, psychiatriques entraînant parfois des oublis ou des confusions,
- la mauvaise observance avec un taux d'observance variant de 26 à 59% suivant les études (58,59),
- les troubles locomoteurs,
- la dénutrition en diminuant les capacités métaboliques du foie,
- l'insuffisance rénale modifiant l'élimination rénale des médicaments,
- les déficits sensoriels empêchant la bonne compréhension du traitement (5,13–15).

Bien que ces facteurs intrinsèques aux patients, plus particulièrement aux PA, soient importants, ce ne sont pas les seuls à augmenter le risque de iatrogénie médicamenteuse.

2.3.2 Les facteurs liés au traitement

Les facteurs de risques liés au traitement sont également à prendre en compte. Ils peuvent être liés, tout d'abord à la prescription. En effet, il existe plusieurs catégories de prescriptions non-optimales chez les PA :

- les prescriptions ayant un excès de traitements (*overuse*),
- les prescriptions omettant des traitements importants (*underuse*),
- les prescriptions inappropriées (*misuse*) (60,61).

Le terme de Prescription Médicamenteuse Inappropriée (PMI) a été utilisé par Beers en 1991 et correspond à une prescription ayant un risque d'EI élevé et dont les médicaments ont un rapport bénéfice/risque défavorable (62). Par conséquent, les PMI sont un facteur de risque important de iatrogénie médicamenteuse et doivent donc être limitées.

Il existe également des facteurs de risque de iatrogénie, directement liés aux médicaments :

- la polymédication considérée comme le principal facteur de risque
- certaines classes de médicaments, avec principalement trois grandes classes incriminées : les psychotropes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les médicaments à visée cardiovasculaire,
- la forme galénique pouvant être peu adaptée aux handicaps des patients,
- la posologie devant prendre en compte les caractéristiques propres à chaque patient,
- les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire ayant des doses toxiques et thérapeutiques proches comme les antiarythmiques, les antiépileptiques ou encore les anticoagulants oraux par exemple,
- les médicaments ayant les mêmes effets pharmacologiques et pouvant donc cumuler les effets toxiques,
- les nouveaux médicaments sur le marché car souvent peu étudiés chez les PA (5,13–15,63,64).

De plus en plus d'études mettent en évidence le fait que les médicaments anticholinergiques et sédatifs sont très à risque de iatrogénie et ont des conséquences

néfastes pour le patient âgé. En effet, l'inhibition non sélective des récepteurs muscariniques et nicotiniques par les médicaments anticholinergiques et la potentialisation de l'action inhibitrice du GABA par les médicaments sédatifs provoquent de nombreux EI. Ainsi une étude de 1998, réalisée par 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a montré que presque 11% des EI impliquaient des psychotropes (65,66).

2.3.2.1 Les médicaments anticholinergiques

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur largement distribué dans le système nerveux aussi bien au niveau central que périphérique. Ce médiateur active deux types de récepteurs :

- les récepteurs nicotiniques localisés au niveau des ganglions (parasymphiques et sympathiques), de la jonction neuromusculaire et des cellules chromaffines de la médulo-surrénale,
- les récepteurs muscariniques localisés au niveau des cellules cibles du système parasympathique.

Les molécules anticholinergiques bloquent l'action de l'acétylcholine en inhibant de manière compétitive l'un des deux types de récepteurs. La majorité des médicaments anticholinergiques sont des agents antimuscariniques. L'inhibition des récepteurs n'est jamais totalement spécifique pouvant provoquer de nombreux effets indésirables (67,68).

Les médicaments présentant un effet anticholinergique se retrouvent dans de nombreuses spécialités médicales et permettent de traiter diverses pathologies comme la dépression, les allergies, la maladie de Parkinson, les troubles du comportement ou encore les maladies pulmonaires. Moins connu mais non négligeable, l'effet anticholinergique est présent également dans certains médicaments à visée cardiovasculaire, très souvent prescrits chez les PA, comme le furosémide ou la warfarine. C'est pourquoi le pourcentage de PA prenant au moins un médicament anticholinergique, bien que variant suivant les études, reste néanmoins conséquent. Ainsi, à l'inclusion de la cohorte des Trois Citées, 7,5% des PA ont déclaré prendre au moins un anticholinergique

(69) et cette proportion augmente à 13,7% pour la cohorte PAQUID (67). De plus, une étude américaine réalisée dans l'Etat de Washington et portant sur plus de 3000 personnes, révèle que 78,3% des PA ont été traitées par au moins un médicament anticholinergique dans les dix ans précédents (2,3).

Malgré cette fréquente utilisation des médicaments anticholinergiques chez les PA, celles-ci sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires de ces médicaments. Que l'action sur les récepteurs cholinergiques soit voulue ou non, il faut être prudent avec ces médicaments ayant de nombreux EI périphériques et centraux comme l'illustre le tableau 2 (17,67,70).

Effets indésirables périphériques	Effets indésirables centraux
- Constipation	- Troubles mnésiques
- Nausées	- Confusions
- Rétention urinaire	- Agitations
- Sècheresse buccale	- Hallucinations visuelles
- Bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie	- Troubles du comportement
- Mydriase	- Désorientation spatio-temporelle
- Hyposudation	- Agressivité

Tableau 2 : Effets indésirables des médicaments anticholinergiques

Source : Tableau réalisé d'après : Prescrire Campus, Manuel de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique (71)

Une équipe de chercheurs américains a étudié, grâce à une cohorte, l'apparition de démences dans une population de plus de 3000 PA. Les patients, non déments au début de l'étude, ont été suivis tous les deux ans sur une période de dix ans. Ceci a permis de montrer que le risque de démence était augmenté de plus de 50% chez les patients ayant plus de trois ans cumulés d'exposition aux médicaments anticholinergiques (2,3).

Ces médicaments, particulièrement prescrits chez les PA, peuvent donc être à l'origine de nombreux EI. Il est alors important d'évaluer leur balance bénéfice/risque.

2.3.2.2 Les médicaments sédatifs

Les sédatifs les plus utilisés semblent être les BZD, comme en témoignent les résultats d'une étude publiée en 2001 à partir de la cohorte PAQUID. En effet, cette étude révèle que 40% des PA vivant à domicile consomment des BZD et que ce chiffre augmente à 66% chez les PA en institution (72). Un rapport d'expertise de l'ANSM réalisé en 2013, met en évidence le fait que les personnes consommant le plus de BZD sont les femmes et que cette consommation augmente avec l'âge comme en témoigne la figure 10 (73).

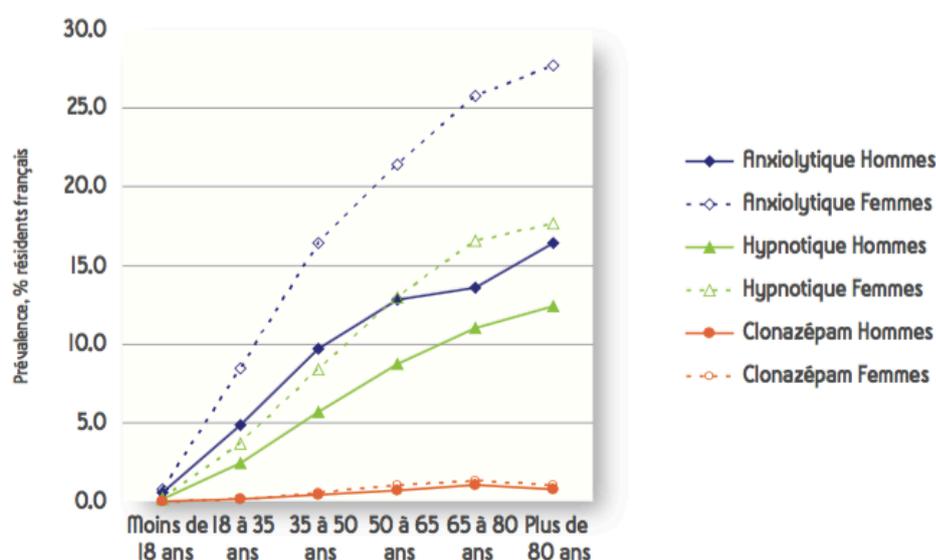


Figure 10 : Taux de prévalence de la consommation de BZD en France

Source : rapport d'expertise de l'ANSM, décembre 2013

Ces molécules ont des propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Elles sont classées suivant leur profil pharmacocinétique :

- les molécules à action prolongée ayant une demi-vie plasmatique supérieure à 24h comme le clonazépam ou le diazépam,
- les molécules à action moyenne avec une demi-vie plasmatique comprise entre 5 et 24h comme l'alprazolam,
- les molécules à action brève comme le triazolam (74,75).

Les médicaments sédatifs, et notamment les BZD, agissent sur les récepteurs GABA A au niveau de la sous-unité α . Leur fixation entraîne une augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur ce qui permet l'ouverture d'un canal Chlore, la pénétration des ions chlorure dans la cellule et son hyperpolarisation. Les BZD potentialisent donc l'action inhibitrice du GABA provoquant l'effet anxiolytique (74,76). Leur prescription doit être fonction du rapport bénéfice/risque car ces molécules présentent également de nombreux EI. En effet, celles-ci génèrent un syndrome de sevrage mais également une somnolence, des troubles mnésiques et de l'ataxie. Les PA sont une population particulièrement vulnérable à ces EI notamment en raison de modifications physiologiques augmentant la demi-vie des BZD. Les EI sont donc majorés et peuvent être à l'origine de chutes et d'hospitalisations (72,74–76). Ainsi, une étude, réalisée par Gray et al. en 2006 et incluant 9093 personnes, a montré que les PA sous BZD ont plus de risques de devenir dépendantes (score ADL plus élevé) et d'avoir des problèmes de mobilité, sources potentielles de chutes (77).

Il apparaît donc raisonnable de limiter autant que possible les BZD dans les prescriptions des PA. Il est également important de respecter les posologies et les durées de prescriptions (12 semaines maximum pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques) ce qui n'est pas toujours le cas. Il est parfois difficile d'arrêter le traitement après instauration de BZD à cause d'un syndrome de sevrage. Ainsi, l'ANSM a évalué, en 2013, que 16% des consommateurs d'anxiolytiques prennent leur traitement sans interruption pendant plusieurs années (73).

La connaissance des facteurs de risque est importante mais non suffisante pour prévenir la iatrogénie et mieux prendre en charge les PA. Différents moyens peuvent être utilisés afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients et de limiter la survenue d'EI.

2.4 OUTILS UTILISÉS POUR IDENTIFIER LES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES

Les risques liés à la prescription médicamenteuse étant très importants chez les PA, de nombreux outils ont été développés afin d'aider les prescripteurs à identifier les PMI et ainsi limiter les médicaments ayant une balance bénéfice/risque défavorable. Les outils, actuellement, les plus utilisés dans la littérature pour dépister les erreurs de prescription sont les critères de *Beers*, la liste de Laroche et l'outil *STOPP/START*, tous trois élaborés par des consensus d'experts (16).

2.4.1 La liste de Beers

La liste de *Beers* a été développée en 1991 aux États-Unis par Beers et al. Elle est destinée aux PA de plus de 65 ans résidant en maison de retraite et établit des critères pour identifier les Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI). Beers et al. ont été les premiers à utiliser ce concept qui peut être défini comme les médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques (78). Cette liste a été revue et actualisée à plusieurs reprises (79–82). La dernière mise à jour, réalisée par la Société Américaine de Gériatrie en 2012, propose une liste de 53 médicaments ou classes de médicaments répartis en trois catégories :

- ceux à proscrire chez toutes les PA,
- ceux à proscrire chez les PA présentant certaines pathologies pouvant être exacerbées par les médicaments,
- ceux à utiliser avec prudence chez les PA (83).

Cette liste de *Beers*, très utilisée dans de nombreux pays, n'est pourtant pas parfaitement adaptée aux pays européens, notamment à la France. En effet, certains MPI listés ne sont pas commercialisés en France et les pratiques médicales européennes et nord-américaines diffèrent.

2.4.2 La liste de Laroche

Marie-Laure Laroche, en 2007, propose d'adapter la liste de *Beers* à la médecine gériatrique française. Cette nouvelle liste, destinée aux PA de plus de 75 ans, a été élaborée par un consensus d'experts en utilisant une méthode de consensus Delphi à deux tours (84). Elle est composée de 34 critères : 29 médicaments ou classes médicamenteuses à éviter chez les PA et 5 situations cliniques avec les médicaments considérés comme inappropriés. Cette liste, contrairement à celle de *Beers*, propose des alternatives thérapeutiques (85).

2.4.3 L'outil STOPP/START

Deux outils ont été développés en Irlande en 2007 et 2008. Tout d'abord, *START* (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) a été imaginé par Barry et al. et permet de détecter les omissions de médicaments considérés comme appropriés dans les prescriptions des PA (86). *STOPP* (*Screening Tool of Older Person' potentially inappropriate Prescriptions*), quant à lui, développé par Gallagher et O'Mahony, est utilisé pour repérer les interactions médicamenteuses et les EI en lien avec la prescription seulement ou avec les comorbidités des patients et la prescription (87). Ces outils, destinés aux PA de plus de 65 ans, comprennent à eux deux, dans leur version originale, 87 critères validés par 18 experts au Royaume-Uni. En 2009, une adaptation francophone a été réalisée grâce à une méthode de traduction-traduction inverse et s'est révélée aussi fiable que les outils d'origine (88). Enfin, en 2014, une actualisation des critères a été nécessaire à cause des nouveaux médicaments mis sur le marché depuis 2008 et de certains critères devenus obsolètes. L'outil *STOPP/START* version 2 comporte actuellement 114 critères (80 critères *STOPP* et 34 critères *START*) et est utilisé aussi bien par les médecins que par les pharmaciens (89–91).

Ces outils d'aide à la prescription ont en commun l'identification des MPI. Certains MPI sont présents dans les trois listes. C'est le cas notamment des benzodiazépines et des médicaments anticholinergiques.

2.5 LES OUTILS D'ÉVALUATION DE LA CHARGE ANTICHOLINERGIQUE ET/OU SÉDATIVE DES PRESCRIPTIONS

Les médicaments anticholinergiques et sédatifs sont responsables de la survenue de nombreux EI non négligeables chez les PA (15). La corrélation entre la prise de médicaments anticholinergiques et la survenue d'EI a été étudiée, en France, dans deux grandes cohortes, la cohorte PAQUID (67) et la cohorte des trois Citées (69), et aux États-Unis par Campbell et al. dans une revue de la littérature (92). Le lien entre l'utilisation de médicaments sédatifs et les EI a également été étudié notamment dans l'étude réalisée par Gray et al. en 2006 (77) ou par Sophie Billioti de Gage et al. en 2014 (93). Il semble donc important de limiter autant que possible ces médicaments dans les prescriptions en développant des outils capables de calculer la charge anticholinergique et sédatif des ordonnances.

2.5.1 Les outils de mesure de la charge anticholinergique

L'*Anticholinergic Drug Scale* (ADS) (94), l'*Anticholinergic Risk Scale* (ARS) (95) et l'*Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) (96) sont les trois principales échelles permettant d'évaluer la charge anticholinergique d'une prescription.

Lors de l'utilisation de l'ADS, un score est donné à chaque médicament d'une prescription en fonction de son potentiel anticholinergique. Ce score varie de 0 (absence de potentiel anticholinergique) à 3 (fort potentiel anticholinergique). Le score ADS global correspond alors à la somme des scores de chaque médicament. En 2008, une étude de

cohorte est menée afin d'évaluer l'association entre une exposition cumulée aux médicaments anticholinergiques et les troubles mnésiques chez des hommes de plus de 65 ans. Il s'est alors avéré que les personnes avec un score ADS élevé avaient plus de troubles mnésiques (0.29, 95% CI=0.01-0.56) que celles ayant un ADS nul (97).

L'outil ARS utilise le même système de score que l'ADS mais ne prend en compte que 49 médicaments à potentiel anticholinergique alors que le score ADS en considère 97. Une étude, publiée en 2016, a utilisé le score ARS pour déterminer si la charge anticholinergique des prescriptions était associée aux événements indésirables dans une population de patients parkinsoniens. Il s'est avéré que les patients avec des scores ARS élevés (> 4) étaient plus sujets aux fractures (OR : 1.56, 95% CI : 1.29–1.88) ou aux confusions (OR : 1.61, 95% CI : 1.08–2.40) que ceux ayant un ARS nul (98).

Enfin, le score ACB attribue également des scores allant de 0 à 3 aux médicaments mais, pour cet outil, le score 2 est attribué si l'effet anticholinergique n'entraîne pas de confusion tandis que le score 3 est attribué dans le cas contraire. En 2011, une étude est conduite au Royaume-Uni dont le but est de déterminer s'il existe une association entre les médicaments à potentiel anticholinergique et le risque de déficience cognitive ou de décès. En utilisant le score ACB, les auteurs ont montré une diminution du score *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (95% CI = 0.03–0.64, P = .03) et une augmentation de la mortalité (OR = 1.68; 95% CI = 1.30–2.16; P < .001) chez les patients traités avec des médicaments anticholinergiques (99).

2.5.2 Les outils de mesure de la charge sédative

Le *Sedative Load Model* (100) et le *Central Nervous System Drug Model* (101) sont les deux principales échelles permettant d'évaluer la charge sédative d'une prescription.

Lors de l'utilisation du *Sedative Load Model*, un score de 1 ou 2 est donné à chaque médicament d'une prescription en fonction de son potentiel sédatif. Le score *Sedative*

Load Model, correspondant à la charge sédatrice globale, est alors calculé en faisant la somme des scores de chaque médicament. En 2012, une étude prospective, randomisée et comparative est menée en Finlande dont le but était d'évaluer le lien entre la prise de sédatifs et la survenue d'évènements indésirables chez des individus de plus de 75 ans. Il s'est avéré que les patients ayant une charge sédatrice importante, évaluée par le *Sedative Load Model*, réalisaient de moins bonnes performances à différents tests physiques que ceux non exposés aux médicaments sédatifs. Cette étude s'était également intéressée au lien entre la charge sédatrice et le risque de mort mais aucune association significative n'a été montrée (102).

Le *Central Nervous System Drug Model* a été développé en 2009 par Hanlton et al dans le but d'évaluer la relation entre l'utilisation de médicaments actifs au niveau du SNC et l'apparition d'évènements indésirables. Ce modèle permet de mesurer la charge sédatrice d'une ordonnance grâce à la somme des doses standards de chaque médicament. Cette dose standard est obtenue en divisant la dose quotidienne moyenne par la dose minimale effective. Une étude américaine, publiée en 2009, a étudié, grâce à une cohorte, le lien entre la charge sédatrice et le déclin des performances cognitives chez 2737 PA. Au cours de cette étude, il est apparu que les PA avec une augmentation du *Central Nervous System Drug Model* au cours du temps avaient un risque de déclin cognitif augmenté (adj HR 1.37, 95% CI=1.11–1.70) (103)

2.5.3 Le Drug Burden Index

2.5.3.1 Présentation de l'outil

En 2007, une équipe australienne a élaboré un outil : le DBI, permettant de quantifier la charge anticholinergique et sédatrice de l'ensemble des médicaments d'une ordonnance (104,105). L'équation (*Total Drug Burden*) permettant de calculer cette charge était au départ :

$$TDB = B_{AC} + B_S + B_{NW}$$

B_{AC} correspond à la charge anticholinergique, B_S à la charge sédatrice et B_{NW} au nombre total de médicaments ni anticholinergiques, ni sédatifs. Les médicaments anticholinergiques ou sédatifs ont été identifiés grâce à deux bases de données : *Mosby's Drug Consult* et *Physiciens' Desk Reference*. Les médicaments présentant les deux propriétés ont été classés avec les anticholinergiques. Dans cette même étude de 2007, il s'est avéré que le B_{NW} n'était pas associé significativement avec une altération des fonctions cognitives et physiques contrairement à B_{AC} et à B_S . L'équation a donc été réduite à :

$$TDB = B_{AC} + B_S$$

Les auteurs ont alors fait l'hypothèse d'une proportionnalité à un modèle additif linéaire d'effet pharmacologique (E). L'équation est transformée alors en :

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{DR_{50} + D}$$

α correspond au coefficient de proportionnalité, D à la dose journalière et DR_{50} à la dose journalière pour avoir 50% de l'effet maximal à l'équilibre.

Les auteurs ont mis ensuite en évidence le fait que DR_{50} n'était pas identifiée pour tous les médicaments. Ils ont donc remplacé DR_{50} par la dose minimale quotidienne (δ) recommandée par la *Food and Drug Administration* (FDA) :

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{\delta + D}$$

En 2012, Rémi Faure a proposé de remplacer δ , variable pays-dépendante, par la *Defined Daily Dose* (DDD) afin d'obtenir un DBI international comparable (DBI-OMS) (106). La DDD a été définie par l'OMS comme étant la dose d'entretien moyenne par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez un adulte de 70kg. Dans une

publication de 2014 (106), Rémi Faure montre l'absence de différence significative entre le DBI et le DBI-OMS. Le modèle de calcul du DBI devient donc :

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{DDD + D}$$

Le DBI total d'une prescription est donc la somme du DBI anticholinergique et du DBI sédatif de l'ordonnance. La figure 11 présente un exemple de calcul.

Une patiente de 70 ans est anxieuse et a des problèmes d'incontinence urinaire. Son médecin lui prescrit les médicaments suivants :

- Diazépam 5 mg, deux fois par jour
- Oxybutynine 5 mg, deux fois par jour

La DDD du diazépam est de 10mg tandis que celle de l'Oxybutynine est de 15 mg.

Le DBI total de la prescription est calculé grâce à la formule suivante : $DBI = \sum \frac{D}{DDD+D}$

Ainsi, le DBI total de la prescription est égal à :

$$DBI \text{ total} = \frac{10}{10 + 10} + \frac{10}{15 + 10} = 0,9$$

Figure 11 : Exemple de calcul du DBI total d'une prescription

Grâce à ce score et à ses variations quantitatives, de nombreuses études ont été menées et montrent l'impact important des médicaments anticholinergiques et sédatifs dans l'altération des fonctions physiques et cognitives des PA.

2.5.3.2 Utilisation du DBI dans l'évaluation de l'impact clinique de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs

Plusieurs études, menées notamment aux États-Unis, en Australie et en Europe, utilisent le DBI pour évaluer l'impact clinique de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs.

Certaines études se sont intéressées à la relation entre le DBI et les chutes. C'est le cas notamment de trois études :

- En 2011, une étude australienne a montré que l'augmentation du DBI était liée à un risque accru de chutes. En effet, sur 602 patients inclus dans l'étude, 55% ont chuté pendant l'année. Dans ces 55%, 30% avaient un DBI égal à 0, 39% avaient un DBI compris entre 0 et 1 et 51% avaient un DBI supérieur à 1. Ainsi, l'augmentation du DBI est significativement corrélée au risque de chute ($p < 0,001$) (107).
- En 2014, une étude néo-zélandaise a, quant à elle, utilisé des bases de données afin d'évaluer le lien entre l'exposition cumulative individuelle aux médicaments anticholinergiques et sédatifs et les chutes entraînant des hospitalisations. Ainsi, l'étude a mis en évidence le fait que 43,22% des PA incluses avaient un DBI > 0 et que celles prenant plus de 5 médicaments avaient une plus grande probabilité d'exposition au DBI. Après analyses statistiques, les auteurs concluent que la polymédication et l'exposition au DBI sont indépendamment associées au risque de chutes (IRR = 1,56 95%CI = 1,48-1,65) (108).
- En 2014 également, une étude française portant sur 337 patients s'est intéressée à la relation entre le DBI et le risque de chutes pendant un séjour hospitalier. Environ 6% des patients ont chuté pendant leur hospitalisation et le risque de chutes s'est avéré trois fois plus élevé chez ceux dont le DBI a augmenté pendant le séjour. Ainsi, une augmentation de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs pendant un séjour hospitalier favorise significativement le risque de chutes ($p = 0,04$) (109).

En plus de la relation entre les chutes provoquant une hospitalisation et le DBI, Prasad S. Nishtala et al. ont également travaillé sur le lien entre le DBI et les visites chez le médecin généraliste. Ils ont ainsi montré que les personnes exposées aux médicaments anticholinergiques et sédatifs se rendaient significativement plus souvent chez leur médecin généraliste que celles non exposées (IRR = 1,13 95%CI = 1,12-1,13) (108).

D'autres auteurs, se sont penchés, quant à eux, sur le lien entre l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs et le risque d'hospitalisations chez les PA :

- En 2012, une étude a évalué la relation entre le DBI et les hospitalisations chez les PA en Finlande. Sur 339 PA de plus de 75 ans, 62,5% avaient un DBI égal à 0, 26,6% un DBI compris entre 0 et 1 et 10,9% un DBI supérieur à 1. Parmi les non-exposés, 40,1% ont été hospitalisés pendant l'année tandis que pour les PA ayant un DBI entre 0 et 1 et supérieur à 1, les taux d'hospitalisations augmentaient respectivement à 48,9% et 59,5%. Il apparaît donc que la proportion de PA hospitalisées augmente significativement avec le DBI ($p = 0,027$) (110).
- En 2014 une étude rétrospective a comparé les scores DBI et l'ARS chez des PA ayant été, ou non, hospitalisées de nouveau moins de 30 jours après l'admission initiale. Sur 229 patients inclus dans la cohorte, 44 ont été réadmis à l'hôpital. Ces derniers avaient des scores DBI et ARS significativement plus élevés ($p = 0,008$ et $p = 0,0008$). Ainsi, il apparaît que ces scores pourraient permettre d'identifier les patients ayant des risques d'être hospitalisés de nouveau rapidement (111).

L'évaluation de l'association entre le DBI et la mortalité chez les PA reste controversée et les études n'aboutissent pas aux mêmes conclusions.

- Deux études, conduites en 2012 et 2014 et incluant respectivement 602 et 337 patients ne concluent pas à une relation significative entre le DBI et le risque de mortalité chez les PA. La première, réalisée en Australie sur une population de PA vivant en institution a suivi les patients pendant en moyenne 1020 jours et a recensé 218 décès. Bien que 41,9% des patients consommaient des médicaments sédatifs, 33,6% des médicaments anticholinergiques et 17,6% les deux, le score DBI n'a pas été associé au risque de décès (112). La seconde, menée en France dans trois hôpitaux gériatriques de la région Rhône-Alpes, a étudié le lien entre la

mortalité et l'augmentation du DBI pendant l'hospitalisation des patients. Les auteurs ont enregistré 22 décès (6,5% des patients) mais n'ont pas pu montrer de relation entre l'évolution du DBI pendant le séjour hospitalier et le risque de décès ($p = 0,14$) (109).

- Deux autres études, portant sur des effectifs plus importants de patients (537387 et 1705), ont, quant à elles, démontré un lien entre médicaments anticholinergiques et sédatifs et mortalité. Prasad S. Nishtala et al., dans une étude mettant en évidence l'association entre le DBI, les chutes et les visites chez le médecin généraliste, s'intéressent également au risque de mortalité. En utilisant le modèle de régression de Cox, ils montrent que le risque de mortalité est 1,29 fois plus important pour les personnes exposées aux molécules incluses dans le DBI que les personnes non exposées (HR = 1,29 95%CI = 1,25-1,32) (108). Kris M. Jansen et al., quant à eux, ont étudié l'effet du DBI sur la période de transition entre les stades de la fragilité et la mort. Ainsi, chaque augmentation d'une unité du DBI entraînerait 2,75 fois plus de risque de passer du stade dit « robuste » à la mort (HR = 2,75 95%CI = 1,60-4,75) (113).

Le lien entre la diminution des performances cognitives et le DBI est également discutable. En effet, les recherches ne convergent pas toutes vers les mêmes conclusions.

- L'équipe australienne ayant développé le DBI en 2007 a également utilisé cet outil pour évaluer l'association des médicaments anticholinergiques et sédatifs avec les performances cognitives. Pour cela ils ont utilisé le *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) qui permet de mesurer, entre autres, les performances psychomotrices, la concentration, la mémoire à court terme et la reconnaissance des informations sensorielles. Les personnes exposées aux médicaments anticholinergiques ou aux médicaments sédatifs ont eu un score DSST significativement moins élevé que les personnes non exposées : 34,5 vs 35,5 ($p = 0,045$) pour les médicaments anticholinergiques et 34,0 vs 35,5 ($p = 0,01$) pour les médicaments sédatifs. De plus, une augmentation d'une unité du DBI a été significativement associée à une diminution de 1,5 point du DSST ($p = 0,01$) (104).
- Une autre étude, menée également en 2007, a étudié la relation entre les compétences cognitives de 932 femmes âgées et leur consommation de

médicaments courants à effets anticholinergiques ou sédatifs. Après un ajustement aux données démographiques et aux comorbidités, il apparaît que la charge anticholinergique est significativement associée à une diminution du score MMSE ($p < 0,05$) contrairement à la charge sédatifs (114).

- En 2012, Danijela Gnjidic et al. ont utilisé, quant à eux, *l'Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)* et le *Trail Making Task (TMT)* pour mesurer les performances cognitives de 887 hommes âgés de plus de 70 ans vivant en Australie. Au total, 234 patients étaient exposés aux médicaments anticholinergiques et sédatifs (DBI > 0) mais leurs performances cognitives ne se sont pas révélées significativement inférieures à celles des patients non exposés ($p = 0,43$ pour le score ACE et 0,47 pour le score TMT) (115).

Enfin, certaines recherches se sont portées sur l'impact du score DBI sur les performances physiques des PA.

- En 2009, une équipe australienne a cherché à évaluer l'association entre le DBI et les performances physiques dans un échantillon aléatoire de 1705 hommes âgés de plus de 70 ans (population CHAMP). Sur les 90% prenant au minimum un médicament, 21% avaient au moins un médicament anticholinergique, 13% un sédatif et 3% les deux. Les performances physiques ont été mesurées avec des tests reconnus. Un DBI > 0 a été associé significativement à une diminution des performances physiques dans 5 tests sur 6 (*walking speed* $p < 0,05$; *narrow walk* $p < 0,05$; *balance difficulties* $p < 0,01$; *grip strength* $p < 0,01$; *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* $p < 0,05$) (116).
- Sarah N. Hilmer et al. ont suivi 3075 PA pendant cinq ans en faisant l'hypothèse qu'un DBI élevé pendant cinq ans serait associé à une réduction des capacités physiques plus importante que prévue. Différents outils ont été utilisés pour évaluer les performances physiques : le *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, la vitesse de marche et la force de préhension. L'étude a montré qu'une augmentation d'une unité de DBI pendant la première année entraînait une diminution significative du score SPPB (0,29 point, $p = 0,008$), de la vitesse de marche (0,04 m/s, $p = 0,001$) et de la force de préhension (0,56 kg, $p = 0,004$) au bout de cinq ans (104).

- Une équipe anglaise a, quant à elle, utilisé l'index de Barthel pour évaluer le degré d'indépendance des patients et déterminer si une exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs pourrait le diminuer. Sur cinq mois, 362 patients furent admis dans l'étude. Un score DBI élevé a été associé significativement avec une diminution des scores dans sept composantes sur dix de l'index de Barthel : bain ($p < 0,001$), toilette ($p < 0,001$), habillage ($p = 0,001$), contrôle de la vessie ($p < 0,001$), transfert du lit au fauteuil ($p = 0,001$), mobilité ($p < 0,001$) et escalier ($p < 0,001$) (117).

Devant ces résultats, il apparaît important de pouvoir utiliser le DBI afin d'évaluer la charge anticholinergique et sédatrice des prescriptions et de limiter ainsi leur impact clinique néfaste chez les PA.

PARTIE ARTICLE :

**Exposition aux médicaments
anticholinergiques et sédatif chez les
personnes âgées prises en charge par les
équipes mobiles de gériatrie
de la région Rhône-Alpes**

1. RATIONNEL

Les PA sont des patients à risque. En effet, ce sont une population vulnérable, sujette à la polypathologie (42–44) et donc à la polymédication (5,43,46) augmentant ainsi le risque de iatrogénie (13,47). De plus, la prise en charge médicamenteuse doit être adaptée car le vieillissement et certaines pathologies (18,19), très fréquentes chez les PA, induisent des modifications d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique (7,13–18). La iatrogénie, responsable de 20 % des hospitalisations chez les octogénaires (5), a pour conséquence majeure l'apparition de certains syndromes gériatriques comme par exemple, les chutes, les confusions et les troubles du comportement (39). Elle est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation de l'institutionnalisation et de la mortalité (52). Pour limiter cette iatrogénie, il est important d'en connaître les facteurs de risque qui peuvent être liés au patient ou au traitement (5,13–15,60,61,63,64).

Parmi ces facteurs, les médicaments anticholinergiques et sédatifs sont particulièrement importants. En effet, bien qu'ils soient fréquemment prescrits chez les PA, ils peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Les médicaments anticholinergiques ont des effets périphériques, comme les nausées, la constipation et une bradycardie transitoire, mais également des effets centraux entraînant des hallucinations, des troubles mnésiques ou des troubles du comportement (17,67,69,71).

Les BZD, médicaments sédatifs les plus prescrits chez les PA, sont responsables, quant à elles, d'EI comme les troubles mnésiques, la somnolence et l'ataxie (72,74–76). Il semble donc important de limiter les médicaments anticholinergiques et sédatifs dans les prescriptions des PA.

Un outil, le DBI, a été développé en 2007 par une équipe australienne dans le but de mesurer l'exposition des patients à ces médicaments. Il permet de calculer la charge anticholinergique et sédatrice des ordonnances (104,105). Plusieurs études utilisent le DBI pour évaluer l'impact clinique de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs. Certaines ont montré une relation significative entre un score DBI élevé et le risque de chutes, d'hospitalisations, de décès ou de troubles cognitifs et physiques (107–117)

2. CONTEXTE

2.1 NAISSANCE D'UN PROJET

Les médicaments anticholinergiques et sédatifs sont responsables de nombreux EI non négligeables chez les PA c'est pourquoi leur prescription doit être optimisée. Le groupe des EMG de la région rhodanienne, souhaitant mettre en place un projet sur l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé, a ainsi décidé de travailler sur ces deux classes de médicaments.

La pharmacie de l'hôpital des Charpennes, celle de l'hôpital Édouard Herriot et l'EMG de l'hôpital Édouard Herriot, ayant l'habitude de travailler en collaboration sur différents thèmes, ont mis en place un projet collaboratif avec les autres EMG de la région rhodanienne. En effet, les EMG se sont regroupées au sein d'un groupe permettant d'échanger sur leurs pratiques et de mener des projets communs. Le projet validé de manière collective a pour objectif d'évaluer l'impact des EMG sur l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs des PA hospitalisées.

2.2 LES ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE

Le vieillissement de la population associé aux caractéristiques des personnes âgées (fragilité, polypathologie, polymédication) a conduit au renforcement de la filière de soins

gériatrique. Pour cela, la circulaire du 18 mars 2002 recommande la création d'EMG et en définit son organisation et ses missions (118). Les missions de l'EMG sont multiples :

- évaluation globale de la personne âgée,
- conseil, information et formation des équipes soignantes,
- participation à l'élaboration du projet de soins et du projet de vie,
- orientation de la personne âgée dans la filière gériatrique intra hospitalière,
- participation et orientation à la sortie de l'hospitalisation.

L'EMG est formée de professionnels ayant une expérience gériatrique incontestable et comprend au minimum, un médecin, une infirmière, une assistante sociale et une secrétaire (119). Elle permet de dispenser un avis gériatrique nécessaire à la bonne prise en charge de la personne âgée fragilisée. Cette équipe pluridisciplinaire intervient sur demande et utilise l'évaluation gériatrique pour améliorer le plan de soins hospitalier. Comme l'explique Pascal Couturier, cette intervention est réalisée selon trois axes distincts :

- lors de l'entrée à l'hôpital, les EMG doivent repérer les populations cibles, c'est-à-dire les personnes âgées fragiles, et aider au diagnostic, à l'orientation dans la filière hospitalière mais également à limiter les risques de ré-hospitalisation et les difficultés de prise en charge ;
- lorsqu'un patient est hospitalisé dans un service, l'EMG peut être sollicitée pour donner son avis gériatrique, notamment lors de situations cliniques difficiles comme des syndromes gériatriques ou des troubles cognitifs par exemple ;
- après la prise en charge d'un patient dans un service, l'EMG peut orienter des personnes âgées vers des services de gériatrie ou de soins de suite mais également assurer la coordination entre soins hospitaliers et soins de ville en prenant contact avec des médecins généralistes, des infirmiers à domicile, des EHPAD (120).

En 2007, 130 EMG ont été recensées par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) (120). Parmi les 52 EMG représentées lors de la deuxième réunion nationale des EMG le 12 et 13 juin 2006, la grande majorité existe depuis 2 ans et demi en moyenne et uniquement 65% sont liées à un service gériatrique de court séjour

comme le stipulait la circulaire de mars 2002. De plus, cette réunion nationale a mis en évidence le fait que les équipes ont en moyenne une expérience de 8,2 ans en gériatrie mais que la plupart (64%) n'ont pas eu de formation sur leurs missions d'EMG (121).

Actuellement, des travaux de recherche sont mis en place afin d'évaluer l'efficacité des EMG en matière de santé, de coûts évités, de satisfaction des patients (120,122,123). En effet, dans le cadre de la politique de maîtrise des dépenses de santé, les EMG doivent démontrer leur intérêt en terme de santé publique (121). Les études montrent que, bien que disposant de peu de moyens, ces équipes sont efficaces et assurent souvent des missions qui vont bien au-delà de celles décrites dans la directive du 18 mars 2002 (123).

3. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était d'estimer, grâce au calcul du DBI, l'impact des modifications thérapeutiques, proposées par les médecins des EMG, sur la charge médicamenteuse des ordonnances des PA hospitalisées. L'objectif secondaire est d'évaluer les connaissances des médecins des EMG sur les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et sédatives.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1 PATIENTS

Les patients inclus doivent être hospitalisés, pris en charge par une EMG et âgés de 75 ans et plus. Les patients sélectionnés pour l'étude sont inclus de façon consécutive pour éviter tout biais de sélection. L'hospitalisation dans un service d'urgence est le seul critère d'exclusion. Les patients sont sélectionnés par un médecin d'une EMG dans l'un des centres participants à l'étude.

4.2 ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE

Dix EMG ont accepté de participer à l'étude :

- Hôpital Édouard Herriot
- Centre Hospitalier Lyon Sud
- Hôpital Saint Joseph Saint Luc
- Centre hospitalier de Vienne
- Hôpital Le Corbusier- Firminy
- Centre hospitalier du Gier
- Centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône*

- Hôpital de la Croix-Rousse*
- Centre hospitalier Fleyriat - Bourg-en-Bresse
- Centre hospitalier Annecy Genevois.

Le nombre total de patients prévu dans l'étude est de 500 soit 50 patients consécutifs par centre.

* Compte tenu de problèmes d'effectif au sein de l'EMG, deux centres (l'hôpital de la Croix-Rousse et le centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône) n'ont finalement pas souhaité participer. L'effectif attendu est donc de 400 patients au total.

4.3 DESIGN DE L'ÉTUDE

Cette étude est une étude quasi-expérimentale, prospective et multicentrique.

4.4 CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est le DBI-OMS permettant d'évaluer la charge anticholinergique et sédatrice des prescriptions. Il est calculé grâce à la formule suivante :

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{DDD + D}$$

DDD correspond à la *Defined Daily Dose* et D à la dose journalière. Les valeurs de DDD utilisées sont celles établies par l'OMS. En cas d'absence de données, la dose usuelle d'entretien définie par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) français a été prise comme référence. La liste complète des molécules anticholinergiques et sédatives

prises en compte dans le calcul du DBI est présentée dans l'annexe 1. Les médicaments présentant les deux propriétés ont été classés avec les anticholinergiques.

4.5 RECUEIL ET SAISIE DES DONNÉES

4.5.1 Recueil des données

Quand un médecin est confronté à une PA hospitalisée avec une situation clinique difficile il peut demander un avis gériatrique à une EMG. Le médecin de l'EMG prend alors en charge le patient et l'inclut dans l'étude si les critères d'inclusion sont remplis. Il complète alors une fiche de recueil (annexe 2) et attribue un numéro au patient (1 à 50) qu'il associe aux initiales afin de rendre anonymes les données. Sur cette fiche, différentes informations sont demandées :

- des données concernant l'hôpital et le prescripteur,
- des données sociodémographiques,
- des données cliniques,
- des données relatives à l'ordonnance des patients selon le médecin de l'EMG.

Ces informations sont détaillées dans le tableau 3.

Une fois la fiche remplie, le médecin la faxe à l'hôpital des Charpennes en joignant l'ordonnance. Il est important que cette dernière soit lisible et qu'elle comprenne le nom de médicaments, leur posologie et la fréquence de prise. En cas de données manquantes sur la prescription, le patient est exclu de l'étude après sollicitation de l'EMG concernée.

Un tableau de correspondance a également été créé et mis à jour. Il permet, pour chaque patient, de relier le numéro attribué par le médecin de l'EMG au numéro défini par le logiciel utilisé lors de la saisie des données.

Données concernant l'hôpital et le prescripteur	Nom de l'hôpital
	Service d'hospitalisation
	Téléphone de l'EMG
	Nom du médecin
Données sociodémographiques	Initiales du patient
	Numéro attribué
	Âge
	Sexe
Données cliniques	Motif d'hospitalisation
	Poids (kg)
	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)
	Connaissance d'un statut cognitif déficitaire.
	Score Mini-Mental State (MMS) lors de la consultation : score allant de 0 à 30 où 30 correspond à l'absence de troubles cognitifs.
	Activities in Daily Living (ADL) lors de la consultation : score allant de 0 à 6 où 6 correspond à une autonomie optimale.
	Hospitalisations dans les 6 mois précédant : oui/non.
Chutes dans l'année précédente (12 mois) : oui/non.	
Données relatives à l'ordonnance actuelle selon le médecin de l'EMG	Nombre de molécules ayant potentiellement des propriétés anticholinergiques et sédatives.
	Nombre de molécules pouvant être modifiées ou enlevées de la prescription.
	Nom des médicaments pouvant être modifiés ou dont la posologie pourrait être diminuée en la précisant (mg/L).
	Nom des médicaments pouvant être rajoutés ou dont la posologie pourrait être augmentée en la précisant (mg/L).

Tableau 3 : Récapitulatif des données recueillies par les EMG

L'absence de donnée sur un critère n'exclut pas le patient.

4.5.2 Saisie des données

Les fiches et ordonnances faxées par les médecins ont été recueillies au fur et à mesure. Elles ont été saisies dans une base de données via une interface réalisée par Frédéric Gervais, pharmacien assistant (annexe 3).

Dans un deuxième temps, l'ordonnance de chaque patient, avant et après modification par un médecin des EMG a été rentrée manuellement dans le logiciel. Le DBI de chaque ordonnance est alors calculé automatiquement grâce à la base de données dans laquelle a été incrémentée la formule.

Lors de cette saisie des données, un travail de relance a été effectué pour que les médecins pensent aux inclusions tout en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion.

4.6 ANALYSES STATISTIQUES

L'ensemble des variables qualitatives et quantitatives recueillies fera l'objet d'une analyse descriptive univariée (minimum, maximum, moyenne, fréquence, effectifs, intervalle de confiance associé, représentation graphique). Les comparaisons seront effectuées avec le test t de Student ou le test non paramétrique correspondant pour les variables quantitatives (comparaison de moyennes) et le test du Khi^2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives (comparaison de pourcentage). Les analyses ont été réalisées en prenant en compte des échantillons appariés grâce au logiciel SPSS® avec un seuil de significativité fixé à 5%.

5. RÉSULTATS

5.1 POPULATION

Au total, 401 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 59,3% étaient des femmes (N=396). L'âge moyen était de $84,9 \pm 5,60$ ans (N=397) avec une étendue allant de 75 à 108 ans. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 4.

		N (nombre de patients)	Valeur maximale	Valeur minimale
Nombre de patients	401			
Pourcentage de femmes (%)	59,3	396		
Âge moyen (années \pm SD)	$84,9 \pm 5,60$	397	75,0	108
Poids moyen (kg \pm SD)	$64,8 \pm 14,9$	311	34,0	125
Valeur moyenne de créatinine ($\mu\text{mol/L} \pm$ SD)	$105,9 \pm 67,01$	373	32,00	580,0
Pourcentage de patients avec un statut cognitif déficitaire connu	42,3	392		
Score de MMS moyen / $30 \pm$ SD	$20,7 \pm 6,22$	211	4	30
Score d'ADL moyen / $6 \pm$ SD	$3,37 \pm 2,12$	374	0	6
Pourcentage de patients ayant chuté (année précédente)	50,9	399		
Pourcentage de patients ayant été hospitalisés (6 mois précédents)	48,4	397		

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus

SD : « *Standard deviation* » correspond à l'écart-type

Par rapport aux motifs d'hospitalisation des PA inclus dans l'étude, les chutes sont incriminées dans 32,7% des cas, suivies par l'altération de l'état général (10,7%), le cancer (7%) et la douleur (4,7%). La figure 13 présente les différents motifs d'hospitalisation.

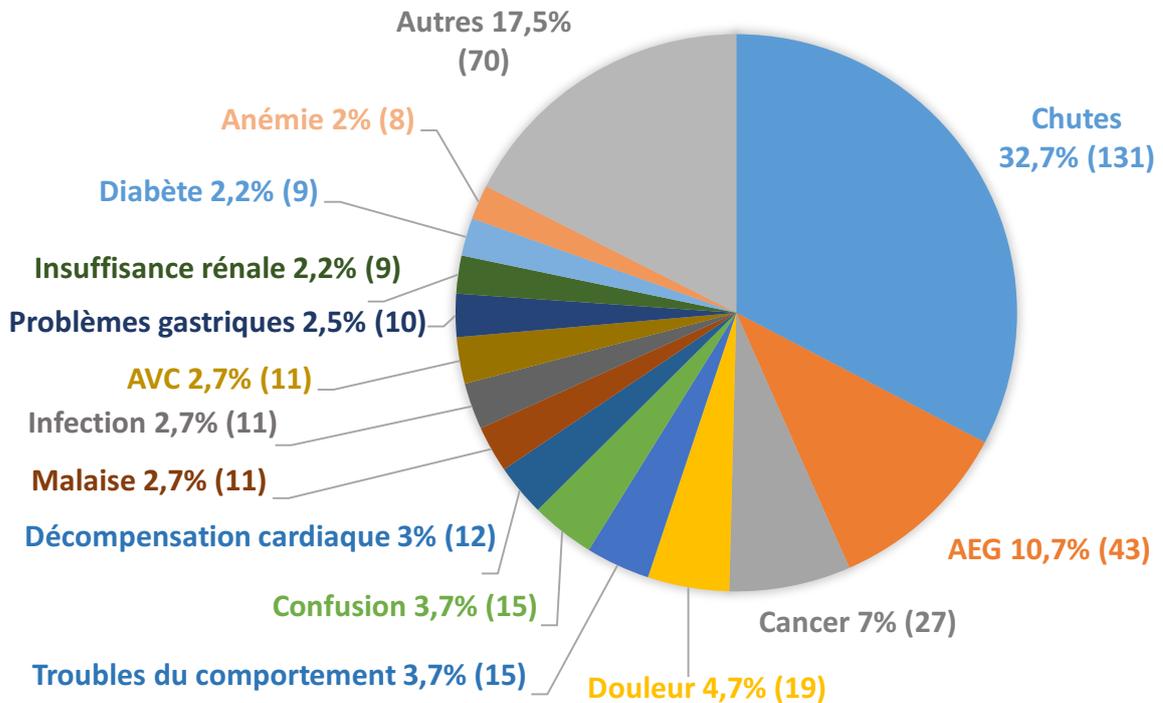


Figure 13 : Principaux motifs d'hospitalisation

5.2 ÉVALUATION DE LA CHARGE MÉDICAMENTEUSE

Avant l'intervention d'une EMG, une PA avait en moyenne 8,84 médicaments (toutes classes thérapeutiques confondues) sur son ordonnance tandis qu'après, ce nombre diminuait significativement à 8,64 ($p < 0,001$). Cette diminution significative est également valable pour les médicaments anticholinergiques et sédatifs puisque le nombre moyen de molécules par ordonnance passe de 2,03 à 1,88 après l'intervention du médecin de l'EMG ($p < 0,001$).

Sur les 401 patients inclus dans l'étude, le DBI moyen, avant l'intervention d'un médecin d'une EMG, était de $0,833 \pm 0,692$ tandis que celui, après l'intervention, était de $0,751 \pm 0,648$. La diminution de DBI est statistiquement significative ($p < 0,001$). Le tableau 5 présente le pourcentage de prescriptions avec un DBI égal à 0, entre 0 et 1 et supérieur à 1, avant et après l'intervention du médecin de l'EMG.

Avant Intervention des EMG		Après intervention des EMG	
Valeurs de DBI	% de prescriptions	Valeurs de DBI	% de prescriptions
0	14,5	0	16,0
] 0 - 1]	54,6] 0 - 1]	58,1
> 1	30,9	> 1	25,9

Tableau 5 : Pourcentage de prescription suivant les valeurs du DBI avant et après interventions des EMG

5.3 ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DES ÉQUIPES MOBILES DE GÉRIATRIE

Par rapport aux prescriptions, les médecins des EMG comptabilisent en moyenne $1,69 \pm 1,48$ médicament anticholinergique ou sédatif par ordonnance (N=393). De plus, ils considèrent que $0,66 \pm 0,97$ molécule pourrait être modifiée ou enlevée (N=345). Les résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7. Le nombre moyen réel de médicaments anticholinergiques ou sédatifs présents par ordonnance avant l'intervention d'un médecin d'une EMG est de 2,03. Le nombre moyen de molécules comptabilisées par les médecins et le nombre moyen réel sont significativement différents ($p < 0,001$).

Selon les médecins, nombre de molécules ayant des propriétés anticholinergiques et/ou sédatives dans l'ordonnance	Nombre de prescriptions	Pourcentage
0	86	21,9
1	129	32,8
2	79	20,0
3	53	13,5
4	27	6,9
5	12	3,1
6	5	1,3
7	1	0,25
9	1	0,25

Tableau 6 : Nombre de prescriptions de molécules ayant des propriétés anticholinergiques et/ou sédatives selon les médecins des EMG

Selon les médecins, nombre de molécules pouvant être modifiées ou enlevées	Nombre de prescriptions	Pourcentage
0	195	56,5
1	102	29,6
2	30	8,70
3	9	2,60
4	7	2,02
5	1	0,29
6	1	0,29

Tableau 7 : Nombre de prescriptions ayant 0 à 5 molécules pouvant être enlevées ou modifiées selon les médecins des EMG

5.4 RELATION ENTRE LE DBI ET LES CHUTES OU LES HOSPITALISATIONS

En ce qui concerne la relation entre chute dans l'année précédente ou hospitalisation dans les six mois précédents et DBI, il peut être important de comparer les moyennes de DBI :

	Personnes ayant chuté dans l'année précédente	Personnes n'ayant pas chuté dans l'année précédente	Personnes hospitalisées dans les six mois précédents	Personnes non hospitalisées dans les six mois précédents
DBI moyen	0,876	0,791	0,891	0,784

Tableau 8 : DBI moyen chez les patients ayant chuté ou non dans l'année précédente et ayant été hospitalisés ou non dans les six mois précédents

Que l'événement ait eu lieu ou non, les DBI moyens ne sont pas significativement différents aussi bien en ce qui concerne les chutes ($p = 0,224$) que les hospitalisations ($p = 0,122$).

6. DISCUSSION

6.1 RÉSULTATS PRINCIPAUX

À propos des données démographiques, les femmes représentent 59,3% de notre population de patients âgés de plus de 75 ans. L'âge moyen de notre population est de $84,9 \pm 5,60$ ans. Un important pourcentage de nos patients (42,3 %) a un statut cognitif déficitaire connu. Le score MMS moyen est de $20,7 \pm 6,22$ sur 30 correspondant à une altération cognitive légère tandis que le score ADL moyen, de $3,37 \pm 2,12$ sur 6, indique quant à lui une autonomie partielle. Dans presque 30% des cas, les patients sont hospitalisés dans un service d'UHCD. Le reste des patients se répartissent entre différents services dont la cardiologie, l'endocrinologie et la gastrologie. Parmi les PA incluses dans l'étude, 32,7 % d'entre elles sont hospitalisées à la suite d'une chute.

L'intervention d'un médecin d'une EMG a permis de réduire significativement le nombre de médicaments par ordonnance ($p < 0,001$) et également le nombre de molécules anticholinergiques et sédatives ($p < 0,001$). La majorité des prescriptions, revues ou non par un médecin, ont un DBI compris entre 0 et 1 avec une moyenne de 0,833 avant et de 0,751 après modification de l'ordonnance. L'intervention d'un médecin d'une EMG permet une diminution significative du DBI moyen ($p < 0,001$).

Les médecins des EMG comptabilisent en moyenne $1,69 \pm 1,48$ médicaments anticholinergiques et sédatifs par ordonnance avec des écarts allant de 0 à 9 molécules. Ils pensent également qu'environ $0,66 \pm 0,97$ médicament pourrait être modifié ou enlevé avec cette fois-ci des écarts allant de 0 à 6 molécules. La comparaison avec le nombre réel de médicaments anticholinergiques et sédatifs prescrits avant l'intervention des EMG ($2,03$ et $p < 0,001$) permet de constater que les médecins sous-estiment la présence de ces molécules dans les ordonnances. De plus, l'écart important entre les réponses aux deux questions relatives à ces médicaments démontre le fait qu'il existe une grande disparité de connaissances entre les médecins.

Environ 50,9% des PA incluses dans l'étude déclarent avoir chuté dans l'année précédente tandis que 48,4% affirment avoir été hospitalisées dans les six mois précédents. Dans les deux situations, les moyennes de DBI sont plus élevées lorsque l'évènement a eu lieu mais les différences ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,224$ pour les chutes et $p = 0,122$ pour les hospitalisations).

6.2 COMPARAISON PAR RAPPORT À LA LITTÉRATURE

Notre population de patients est représentative de la population générale. En effet, au premier janvier 2015, parmi les 11 941 859 personnes de plus de 65 ans, 6 864 869 étaient des femmes et 5 076 990 des hommes. Les femmes représentent donc 57,5% de la population des plus de 65 ans ce qui est comparable au 59,3% de femmes dans notre population de patients âgés de plus de 75 ans (124). L'âge moyen de notre population est de $84,9 \pm 5,60$ ans. Ce résultat est comparable à celui de la cohorte PAHO rassemblant 337 PA : $85,44 \pm 6,55$ ans (17). Les PA incluses dans l'étude ont des capacités cognitives moins élevées que celles de la littérature. En effet, environ 42% de nos patients ont un statut déficitaire connu; ce pourcentage est supérieur à celui observé dans la population CHAMP rassemblant 1705 patients de 77 ans environ (116). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients de l'étude sont plus âgés. Cependant en comparant le MMS moyen des PA de notre étude à celui d'une population semblable de PA (602 PA d'environ 86

ans) il est possible de remarquer que notre population a un score MMS moins élevé (20,7 vs 23,7) (107). L'âge ne serait donc pas le seul facteur explicatif des faibles performances cognitives de notre population. Le fait que les patients de notre étude ont un âge avancé et une situation clinique difficile entraînant leur prise en charge par un médecin d'une EMG pourrait être un facteur explicatif de ces altérations des performances cognitives.

Nos patients sont sujets à une médication plus importante que dans la littérature. Ainsi, l'enquête EHPA réalisée en 2003, révèle que les résidents des établissements pour PA consomment environ 6,4 médicaments par jour (43). Une étude réalisée en 2011, avec une population similaire à celle de notre étude, comptabilise, quant à elle, une moyenne de 7 médicaments prescrits par ordonnance (117). Dans notre population de patients, la moyenne est de 8,84 médicaments. Cette polymédication est accompagnée d'un nombre non négligeable de molécules anticholinergiques et sédatives par ordonnance. Ainsi, environ deux molécules anticholinergiques ou sédatives sont prescrites par ordonnance dans notre étude tandis qu'*Estelle Lowry et al* en comptabilisaient une seule (117). Nos patients sont plus donc plus exposés que ceux de la littérature. Avant l'intervention des EMG, seulement 14,5% des patients avaient un DBI nul et 54,6% un DBI compris entre 0 et 1. Dans une étude australienne de 2012 portant sur 602 patients ayant des données sociodémographiques semblables à notre population, 31,4% des patients avaient un DBI nul tandis que 43% avaient un DBI compris entre 0 et 1 (112). Une autre étude australienne de 2012 ayant également des patients similaires à ceux de notre étude, a rapporté que sur 339 patients, 62,5% avaient un DBI nul et 26,6% un DBI compris entre 0 et 1 (110). Il pourrait être alors intéressant de se questionner sur les raisons de cette plus grande exposition aux médicaments à potentiel DBI dans notre population par rapport à celles de la littérature.

Comme vu précédemment, trois études, réalisées en 2011 et en 2014 ont montré qu'un haut DBI était significativement associé avec une augmentation des chutes (107–109) tandis que deux autres études ont, quant à elles, démontré l'association entre le DBI et le nombre d'hospitalisations (110,111). Notre étude, étant une analyse observationnelle et non une analyse de causalité, n'a pas pour but de démontrer une association entre le DBI et le risque de chutes ou d'hospitalisations. Les résultats

concernant ces données nous permettent uniquement de dire que les patients ayant chuté dans l'année précédente ou ayant été hospitalisés dans les six mois précédents n'ont pas un DBI moyen significativement différent des autres patients. ($p = 0,224$ pour les chutes et $p = 0,122$ pour les hospitalisations).

6.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Cette étude est le fruit d'une démarche collaborative pluri-professionnelle. Le fait qu'elle soit transversale permet, en un laps de temps assez court, d'évaluer la charge médicamenteuse des prescriptions des patients pris en charge par les EMG. La participation de huit centres permet à notre étude d'être multicentrique et par conséquent d'être le reflet des pratiques professionnelles actuelles. La sélection consécutive des patients est également une grande force de notre étude puisque cela évite un biais de sélection.

En revanche, une limite importante de notre étude est l'absence de groupe contrôle. L'étude ne permet pas de mesurer l'impact des modifications thérapeutiques réalisées par les EMG mais uniquement de les identifier. Ainsi, l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'être sûr que la diminution du DBI, après la prise en charge des patients par les EMG, n'est pas liée à une plus grande attention des médecins vis-à-vis des prescriptions médicamenteuses durant l'étude. Une autre limite est le fait que le calcul du DBI ne prend pas en compte les différences de puissance anticholinergique ou sédatif entre plusieurs molécules. Par exemple, le furosémide (diurétique de l'anse) et la carbamazépine (anticonvulsivant non barbiturique) ont tous les deux des propriétés anticholinergiques plus ou moins importantes mais cette différence de puissance n'est pas prise en compte lors du calcul du DBI. De plus, le calcul du DBI ne prend pas en compte les médicaments ayant un faible pouvoir anticholinergique ou sédatif, par conséquent l'exposition à ces médicaments est légèrement sous-estimée.

6.4 PERSPECTIVES

Il est important de prendre en compte que les patients inclus dans notre étude font parties d'une population particulière de PA. En effet, ce sont des patients hospitalisés avec une situation clinique difficile ayant nécessité l'intervention d'un médecin d'une EMG. Nos patients semblent donc plus fragiles que ceux de la littérature comme le prouvent les faibles résultats au test MMS. Cet état de fragilité est souvent accompagné d'une polymédication ce qui justifie le nombre élevé de médicaments prescrits dans notre population de PA. L'habitude française de consommer beaucoup de médicaments ainsi que le nombre important de spécialités contenant des molécules anticholinergiques et/ou sédatives peuvent expliquer l'exposition importante de nos patients au DBI par rapport à la littérature. Comme vues précédemment, certaines études font le lien entre un score DBI élevé et la diminution des performances physiques et cognitives (104,114,116,117). Ainsi, l'exposition importante de nos patients aux molécules anticholinergiques et sédatives pourrait aggraver leur état de fragilité ce qui, par le biais d'un cercle vicieux, entraînerait une nouvelle prescription, susceptible à son tour d'augmenter le score DBI.

Les médecins sont des acteurs très importants, notamment au moment de la prescription, puisqu'ils doivent s'assurer de la balance bénéfique/risque des médicaments anticholinergiques et sédatifs afin d'améliorer ou du moins de ne pas aggraver la fragilité des patients. Comme le montrent les résultats de notre étude, l'intervention des médecins des EMG permet de diminuer significativement le nombre total de médicaments par ordonnance (incluant le nombre de médicaments anticholinergiques et sédatifs) ainsi que l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs. Les EMG ont donc un rôle clé dans le bon usage du médicament. Les pharmaciens sont également des acteurs essentiels pour l'optimisation thérapeutique des prescriptions. Ainsi, deux études rétrospectives ont mis en évidence une diminution significative de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs, calculée grâce au DBI, chez les patients ayant suivis les recommandations de leur pharmacien (125,126).

Il convient de remarquer que les connaissances des médecins des EMG sont hétérogènes et qu'ils sous-estiment l'importance quantitative des médicaments anticholinergiques et sédatifs. En effet, alors que le nombre moyen de médicaments impliqués dans le calcul du DBI était d'environ 2,03 par ordonnance, les médecins en comptabilisaient entre zéro et neuf avec une moyenne de 1,69. En 2015, une étude s'est intéressée aux connaissances des pharmaciens, relatives aux médicaments anticholinergiques et sédatifs, et à leur capacité à calculer un score DBI. Il est apparu que les pharmaciens ont de bonnes connaissances concernant ces médicaments puisque plus de 97 % des pharmaciens participant à l'étude (N = 2522) ont répondu correctement à au moins trois des quatre questions d'un questionnaire à choix multiples (127). Il pourrait être intéressant de réaliser une étude similaire chez les médecins afin d'évaluer leurs connaissances sur les médicaments anticholinergiques et sédatifs. De plus, bien que le DBI soit actuellement limité à la recherche, l'intégration de cet outil aux logiciels de prescriptions pourrait être envisagée afin de sensibiliser les médecins sur l'importance quantitative des médicaments anticholinergiques et sédatifs prescrits. Une formation sur ces médicaments pourrait être également proposée aux prescripteurs afin de réactualiser leurs connaissances et de les informer sur les risques induits par ces molécules.

CONCLUSION

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des molécules prises en compte dans le calcul du Drug Burden Index

Molécules Anticholinergiques	
ALIMEMAZINE	KETOROLAC
ALPRAZOLAM	LEVOMEPRMAZIE
AMANTADINE	LITHIUM
AMITRIPTYLINE	LOPERAMIDE
AMOXAPINE	LORATADINE
ATROPINE	LORAZEPAM
BACLOFENE	LOXAPINE
BROMOCRIPTINE	MAPROTILINE
BROMPHENIRAMINE	MECLOZINE
CARBAMAZEPINE	METHADONE
CETIRIZINE	METHOCARBAMOL
CHLORPROMAZINE	METOCLOPRAMIDE
CIMETIDINE	METOPIMAZINE
CITALOPRAM	MIRTAZAPINE
CLOMIPRAMINE	MORPHINE
CLONAZEPAM	NARATRIPTAN
CLORAZEPATE POTASSIQUE	NORTRIPTYLINE
CLOZAPINE	OLANZAPINE
CODEINE	OXAZEPAM
COLCHICINE	OXCARBAZEPINE
CYPROHEPTADINE	OXYBUTYNINE
DEXCHLORPHENIRAMINE	OXYCODONE
DIAZEPAM	PAROXETINE
DIGOXINE	PERPHENAZINE
DISOPYRAMIDE	PHENELZINE
DOMPERIDONE	PHENYTOINE
DOSULEPINE	PIMOZIDE
DOXEPINE	PRAMIPEXOLE
DOXYLAMINE	PROCHLORPERAZIE
DULOXETINE	PROMETHAZINE
ENTACAPONE	QUETIAPINE
ESCITALOPRAM	RANITIDINE
ESTAZOLAM	RISPERIDONE
FENTANYL	SCOPOLAMINE
FEXOFENADINE	SOLIFENACINE
FLAVOXATE	THEOPHYLLINE
FLUOXETINE	TIOTROPIUM
FLUPHENAZINE	TIZANIDINE
FLUVOXAMINE	TOLTERODINE
FUROSEMIDE	TOPIRAMATE
HALOPERIDOL	TRAMADOL
HYDROXYZINE	TRAZODONE
IMIPRAMINE	TRIHEXYPHENIDYL
IPRATROPIUM BROMURE	TRIMIPRAMINE
	ZIPRASIDONE
	ZOLMITRIPTAN

Molécules Sédatives	
AGOMELATINE	NEFOPAM
ALMOTRIPTAN	NITRAZEPAM
ARIPIRAZOLE	NORDAZEPAM
BIPERIDENE	ORPHENADRINE
BROMAZEPAM	PERICIAZINE
BROMHEXINE	PIPAMPERONE
BUPRENORPHINE	PIPOTIAZINE
CLOBAZAM	PRAZEPAM
CLOMETIAZOLE	PREGABALINE
CLOTIAZEPAM	PRIMIDONE
CYAMEMAZINE	RILMENIDINE
DROPERIDOL	RIZATRIPTAN
ELETRIPTAN	ROPINIROLE
ETHYLMORPHINE	ROTIGOTINE
ETIFOXINE	SERTRALINE
FLUPENTIXOL	SULPIRIDE
FOSPHENYTOINE	TEMAZEPAM
FROVATRIPTAN	TIAGABINE
GABAPENTINE	TIAPRIDE
INDOMETACINE	VALPROIQUE ACIDE
LACOSAMIDE	VENLAFAXINE
LAMOTRIGINE	ZALEPLON
LEVETIRACETAM	ZOLPIDEM
LOFLAZEPATE	
ETHYLE	ZONISAMIDE
LOPRAZEPAM	ZOPICLONE
LOPRAZOLAM	ZUCLOPENTHIXOL
LORMETAZEPAM	
MELATONINE	
MEPROBAMATE	
MIANSERINE	
MILNACIPRAN	
MOXONIDINE	

Annexe 2 : Fiche de recueil de données utilisées par les médecins des Équipes Mobiles de Gériatrie.

iatrogénie médicamenteuse : anticholinergiques et sédatifs																																		
Equipe Mobile Gériatrie Tel : _____	Dr. _____	Hôpital : _____																																
- Patient N° _____ (1 à 50) - Initiales ____/____ - Age : _____ ans - Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M - Service Hospitalisation : _____ - Motif Hospitalisation : _____ - Poids _____ Kg - Créat _____ μmol/l - Statut cognitif déficitaire connu : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Non - MMS (lors de la consultation) : _____ - ADL (lors de la consultation, 6/6= indépendant) : _____ - Hospitalisation dans les 6 derniers mois : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Chute dans l'année : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Selon vous, nombre de molécules qui ont potentiellement des propriétés anticholinergiques et sédatives : _____ - Selon vous Combien pourraient être modifiées ou enlevées : _____																																		
Toutes les Molécules que vous avez modifiées ou enlevées : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">-</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;">arrêt</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>↓posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>arrêt</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>↓posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>arrêt</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>↓posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>arrêt</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>↓posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> </table>			-	<input type="checkbox"/>	arrêt			<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j	-	<input type="checkbox"/>	arrêt			<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j	-	<input type="checkbox"/>	arrêt			<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j	-	<input type="checkbox"/>	arrêt			<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j
-	<input type="checkbox"/>	arrêt																																
	<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j																															
-	<input type="checkbox"/>	arrêt																																
	<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j																															
-	<input type="checkbox"/>	arrêt																																
	<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j																															
-	<input type="checkbox"/>	arrêt																																
	<input type="checkbox"/>	↓posologie :	_____ mg/j																															
Avez-vous rajouté une ou plusieurs molécules, ou augmenté une posologie ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <table style="width: 100%; border: none; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 40%;">-</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">posologie :</td> <td style="width: 40%;">_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> <td>posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> <td>posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> <td>posologie :</td> <td>_____ mg/j</td> </tr> </table>			-		posologie :	_____ mg/j	-		posologie :	_____ mg/j	-		posologie :	_____ mg/j	-		posologie :	_____ mg/j																
-		posologie :	_____ mg/j																															
-		posologie :	_____ mg/j																															
-		posologie :	_____ mg/j																															
-		posologie :	_____ mg/j																															
A Envoyé par fax 04 72 43 20 64 <u>avec le(s) ordonnance(s)</u> Ou par mail : christelle.mouchoux@chu-lyon.fr																																		

Annexe 3 : Interface créée par Frédéric Gervais.

PATIENT Nouveau patient ▼

EMG CH de VILLEFRANCHE - Corinne STRUTYNSKI ▼ Tel :

Initiales : /

Age : ans Sexe : F M

Service d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

Poids : kg Créat : µmol/L

Statut cognitif déficitaire connu : Oui Non

MMS (lors de la consultation) : ADL (lors de la consultation) :

Hospitalisation dans les 6 derniers mois : Oui Non

Chute dans l'année : Oui Non

Selon vous, quel est le nombre de molécules qui ont potentiellement des propriétés anticholinergiques et sédatives :

Selon vous, combien pourraient être modifiées ou enlevées :

+ ENREGISTRER

BIBLIOGRAPHIE

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*. 2004;329(7456):15-9.
2. Dumery S. La prise chronique d'anticholinergiques associée, chez les plus âgés, à une augmentation du risque de démence [Internet]. Vidal. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14978/la_prise_chronique_d_anticholinergiques_associee_chez_les_plus_ages_a_une_augmentation_du_risque_de_demence/
3. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-7.
4. Organisation mondiale de la santé. La santé des personnes âgées. Genève; 1989. Report No.: 779.
5. Legrain S, others. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé [Internet]. 2005 [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
6. Organisation mondiale de la santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé: résumé [Internet]. 2015 [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/186469>
7. Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *J Pharm Clin*. 2011;30(3):167-73.
8. Observatoire des retraites. Face à l'octoboom, quels accompagnements? La Lettre de l'Observatoire des Retraites [Internet]. décembre 2007 [cité 20 oct 2015];15. Disponible sur: http://www.observatoire-retraites.org/uploads/tx_orpublications/LOR15.pdf
9. Insee. Tableaux de l'économie française édition 2015 [Internet]. Insee; 2015 [cité 6 déc 2015]. 266 p. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/tef2015.pdf
10. Blanpain N, Institut national de la statistique et des études économiques, Chardon O. Projections de population à l'horizon 2060 un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. 2010 [cité 6 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.cor-retraites.fr/IMG/pdf/doc-1810.pdf>
11. Insee - Territoire - Développement durable [Internet]. [cité 22 déc 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=dev-durable&file=dev-durable-711.xml
12. Insee - Population - Personnes âgées dépendantes [Internet]. [cité 22 déc 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T14F096
13. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine*. 2005;2(2):127-36.

14. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. Rev Médecine Interne. 2004;25(8):582-90.
15. Blain H, Rambourg P, Le Quellec A, Ayach L, Biboulet P, Bismuth M, et al. Bon usage des médicaments chez le sujet âgé. Rev Médecine Interne [Internet]. 2015 [cité 6 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315001150>
16. Lafuente-Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. Presse Médicale. févr 2013;42(2):171-80.
17. Faure R. Etude de l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs évaluée par le drug burden index à partir de la cohorte personne âgée hospitalisée [Internet]. 2012 [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.opengrey.eu/item/display/10068/892212>
18. Pehourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Rev Mal Respir. 2004;21(5):25-32.
19. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.5.html>
20. EvansMA T, BroeGA SN. Systemic activity of orally administered L-dopa in the elderly Parkinson patient. Eur J Clin Pharmacol. 1980;17:215-21.
21. Guillet P, Piette F. Pharmacologie du sujet age. Rev Prat. 1986;36(11):581-92.
22. Rotily M. Blog de gériatrie [Internet]. Blog de gériatrie. [cité 14 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.geriatrie.pro/archive/2013-10/>
23. Messaï E. Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale. Arnette Blackwell; 1995.
24. Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M. Évaluer la fonction rénale. [cité 5 nov 2016]; Disponible sur: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/MG_2015_945_555L.pdf
25. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske BL, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3:5-14.
26. Masson E. Évaluation de la fonction rénale au-delà de 80 ans : formule de Cockcroft et Gault ou *Modification of diet in renal disease* ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/666995/article/evaluation-de-la-fonction-renale-au-dela-de-80ans->
27. Joubaud P. Variations en fonction de l'âge et du sexe de la clairance de la créatinine estimée selon Cockcroft et Gault dans une population sélectionnée d'adultes non hospitalisés. Ann Biol Clin (Paris). 1 sept 2004;62(5):547-54.

- 28.** Bouchon JP. 1+ 2+ 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Rev Prat. 1984;34:888-92.
- 29.** Bouchon J-P. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. EMC - Médecine. déc 2004;1(6):513-9.
- 30.** Ricour C, DESAINTHUBERT M, GILLAIN S, PETERMANS J. Dépister la fragilité, un bénéfice pour le patient et pour le soignant. Rev Médicale Liège. 2014;69(5-6):239-43.
- 31.** Arveux I, Faivre G, Lenfant L, Manckoundia P, Mourey F, Camus A, et al. Le sujet âgé fragile. Rev Gériatrie. 2002;27(7):569-81.
- 32.** Brown I, Renwick R, Raphael D. Frailty: constructing a common meaning, definition, and conceptual framework. Int J Rehabil Res. 1995;18(2):93-102.
- 33.** Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. ScientificWorldJournal. 8 août 2001;1:323-36.
- 34.** Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can. 30 août 2005;173(5):489-95.
- 35.** Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. Drugs Aging. 2000;17(4):295-302.
- 36.** Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. John Libbey Eurotext. Vol. 9. 2011.
- 37.** Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 janv 2013;68(1):62-7.
- 38.** Studenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ, Bode R, Lavery L, Walston J, et al. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: Development of a Measure Based on Clinical Judgment. J Am Geriatr Soc. 1 sept 2004;52(9):1560-6.
- 39.** Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Le pharmacien clinicien face aux syndromes gériatriques. J Pharm Clin. 2014;33(1):7-19.
- 40.** Service des urgences, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain - Av Dr Thérasse, 1, BEL, Service de Médecine Gériatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain - A10, BEL, Service de biostatistique, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain - Av Dr Thérasse, 1, BEL, Service de Médecine Gériatrique, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain - Av Dr Thérasse, 1, FRA, Didier S, Serge B, et al. Identification précoce du profil gériatrique en salle d'urgences : présentation de la grille SEGA
Early identification of the geriatric profile in the emergency department: presentation of the Short Emergency Geriatric Assessment (SEGA). Rev Gériatrie.

2004;29(3):169-78.

- 41.** Billebaut A, Rougier C, Maurin C, Schmidt J. Intérêt de la grille SEGA aux urgences dans la décision d'hospitalisation des personnes âgées. *J Eur Urgences*. mars 2008;21:A122.
- 42.** Alpérovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France: de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités. *C R Biol*. 2002;325(6):665-72.
- 43.** Dutheil N, Scheidegger S. Les pathologies des personnes âgées vivant en établissement. *Etud Résult*. 2006;494.
- 44.** Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Le Pape A, Sermet C. La polypathologie des personnes âgées, quelle prise en charge à domicile [Internet]. CREDES; 1997 [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports1997/rap1182.pdf>
- 45.** Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées: Un état des lieux. *Gérontologie Société*. 2002;103(4):13.
- 46.** Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B, Pellerin D, Blondeau P. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. Discussion. *Bull Académie Natl Médecine*. 1998;182(7):1419-29.
- 47.** Armand-Branger S, Rhalimi M, Mangerel K. Le vieillissement de la population française et ses conséquences. *J Pharm Clin*. 2011;30(3):159-66.
- 48.** Gillet M le PP. Iatrogénie médicamenteuse chez des personnes âgées de 75 ans et plus [Internet]. [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_GUERROUMI_BAYA.pdf
- 49.** Haute Autorité de Santé. Comprendre pour agir sur les événements indésirables associés aux soins (EIAS) [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011561/fr/comprendre-pour-agir-sur-les-evenements-indesirables-associes-aux-soins-eias
- 50.** Haute Autorité de Santé. Repères – Évènements indésirables associés aux soins (EIAS) [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2566412/fr/reperes-evenements-indesirables-associes-aux-soins-eias
- 51.** Michel P, Minodier C, Moty-Monnereau C, Lathelize M, Domecq S, Chaleix M, et al. études résultats. *Drees*. 2005;398:1-16.
- 52.** Assurance Maladie. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse [Internet]. [cité 9 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/aide-a-la-pratique-memos/les-memos-de-bonne-pratique/prevention-de-la-iatrogenie-medicamenteuse.php>

53. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* mars 1998;45(3):301-8.
54. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 22 janv 1997;277(4):307-11.
55. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):543-52.
56. Page RL, Il SAL, Bryant LL, Ruscini JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging.* 2010;5:75.
57. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, van der Cammen TJ, others. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *Bmj.* 1997;315(7115):1057-8.
58. Lacaille S. Observance des traitements médicamenteux. [Paris : CHU Bichat]; 2002.
59. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging.* 2004;21(12):793-811.
60. Pepersack T. Inappropriate prescribing in the elderly. *Rev Med Brux.* 2013;34(4):295-300.
61. Assendal A. Evaluation des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez la personne âgée dans une pharmacie d'officine: rôles et perspectives pour le pharmacien d'officine dans la prévention du risque iatrogène lié à ce type de prescription. 2015.
62. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* sept 1991;151(9):1825-32.
63. Santé AF de SS des P de, others. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé: mise au point. AFSSAPS; 2005.
64. AFMPS. Sécurité, efficacité et bioéquivalence [Internet]. [cité 11 juill 2016]. Disponible sur: http://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence
65. CRPV. Etude sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. 1998.
66. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société.* 1 avr 2009;(103):93-106.

- 67.** Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):143-51.
- 68.** Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie.* 2012;12(69):131-8.
- 69.** Carrière I, Fourier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1317-24.
- 70.** Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225.
- 71.** Prescrire Campus. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://campus.prescrire.org/Fr/100/311/47264/0/PositionDetails.aspx>
- 72.** Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(5):419-25.
- 73.** ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. 2013 déc [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
- 74.** Cloos JM, BoCquet V. Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. *Rev Med Liège.* 2013;68:5-6.
- 75.** Camus V, de Mendonça Lima CA, Bula C. Usage et abus des benzodiazépines chez la personne âgée. *Médecine Hygiène.* 2001;2067-70.
- 76.** Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse J-L. Sujets âgés et benzodiazépines: de la consommation à la dépendance. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie.* 2008;8(46):9-16.
- 77.** Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, Penninx BWJH, Blough DK, Leveille SG, et al. Benzodiazepine Use and Physical Disability in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 1 févr 2006;54(2):224-30.
- 78.** Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
- 79.** Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2195-200.
- 80.** Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use

by the elderly: an update. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531-6.

81. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *Jama.* 2001;286(22):2823-9.

82. Waller JL, Maclean JR. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24.

83. Campanelli CM. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616.

84. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725-31.

85. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées: intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne.* 2009;30(7):592-601.

86. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36(6):632-8.

87. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673-9.

88. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Heal Can Sante Publique.* 2009;426-31.

89. PO L. STOPP-START: du nouveau dans la détection des prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la population âgée. *Rev Gériatrie.* 2010;35:341-8.

90. Lang PO, Boland B, Dalleur O, others. Prescription médicamenteuse inappropriée: les nouveaux critères STOPP/START. *Rev Médicale Suisse.* 2015;494:2115-23.

91. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2014;afu145.

92. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.

93. de Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj.* 2014;349:g5205.

- 94.** Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-6.
- 95.** Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):508-13.
- 96.** Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. 2008 [cité 5 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/1745509x.4.3.311>
- 97.** Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* déc 2008;56(12):2203-10.
- 98.** Crispo JA, Willis AW, Thibault DP, Fortin Y, Hays HD, McNair DS, et al. Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150621.
- 99.** Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J Am Geriatr Soc.* 1 août 2011;59(8):1477-83.
- 100.** Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä S-L, Isoaho R. A model to classify the sedative load of drugs. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1 juin 2003;18(6):542-4.
- 101.** Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF, Newman AB, Ruby CM, Wright RM, et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(4):492-8.
- 102.** Taipale H. Sedative Load and Adverse Events Among Community-Dwelling Older People. [cité 6 nov 2016]; Disponible sur: http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0787-5/urn_isbn_978-952-61-0787-5.pdf
- 103.** Wright RM, Roumani YF, Boudreau R, Newman AB, Ruby CM, Studenski SA, et al. Effect of Central Nervous System Medication Use on Decline in Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):243-50.
- 104.** Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 23 avr 2007;167(8):781-7.
- 105.** Ottomani H, Loue C, Viprey M, Mouchoux C, others. Approches d'identification des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. *Cah Année Gérontologique.* 2014;6(2):44-52.

- 106.** Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):565-70.
- 107.** Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations Between Drug Burden Index and Falls in Older People in Residential Aged Care. *J Am Geriatr Soc.* 1 mai 2011;59(5):875-80.
- 108.** Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(7):753-8.
- 109.** Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):565-70.
- 110.** Lönnroos E, Gnjjidic D, Hilmer SN, Bell JS, Kautiainen H, Sulkava R, et al. Drug Burden Index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs Aging.* 2012;29(5):395-404.
- 111.** Dispennette R, Elliott D, Nguyen L, Richmond R. Drug Burden Index score and anticholinergic risk scale as predictors of readmission to the hospital. *Consult Pharm.* 2014;29(3):158-68.
- 112.** Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Chen JS, Gnjjidic D, Mason RS, et al. Associations between drug burden index and mortality in older people in residential aged care facilities. *Drugs Aging.* 2012;29(2):157-65.
- 113.** Jamsen KM, Bell JS, Hilmer SN, Kirkpatrick CM, Ilomäki J, Le Couteur D, et al. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(1):89-95.
- 114.** Cao Y-J, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3):422-9.
- 115.** Gnjjidic D, Le Couteur DG, Naganathan V, Cumming RG, Creasey H, Waite LM, et al. Effects of drug burden index on cognitive function in older men. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):273-7.
- 116.** Gnjjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2009;68(1):97-105.
- 117.** Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Hilmer SN, Mangoni AA. Drug burden index, physical function, and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(10):1584-91.

- 118.** Direction générale de la santé. Circulaire DHOS/O 2/DGS/SD 5 D n° 2002-157 du 18 mars 2002 relative à l'amélioration de la filière de soins gériatrique [Internet]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-14/a0141323.htm>
- 119.** Couturier P, Tranchant L, Lanièce I, Morin T, Gromier A, Sala C, et al. Fonctionnement des unités mobiles de gérontologie, ou un modèle d'interdisciplinarité professionnelle: expérience du CHU de Grenoble (France). *Ann Gérontologie*. 2008;1(1):17-26.
- 120.** Masson E. Équipes mobiles de gériatrie : état des lieux, rôle et perspectives [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/85165/figures/equipes-mobiles-de-geriatrie-etat-des-lieux-role->
- 121.** Auvray L, Doussin A, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. *Quest D'économie Santé*. 2003;(78):8.
- 122.** Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department—the DEED II study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1417-23.
- 123.** Rousseau AC, Bastianelli JP. Les équipes mobiles gériatriques au sein de la filière de soins. *Inspection générale des affaires sociales*.
- 124.** Insee - Population - Bilan démographique 2014 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2015, France métropolitaine [Internet]. [cité 23 déc 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2.htm
- 125.** Castelino RL, Hilmer SN, Bajorek BV, Nishtala P, Chen TF. Drug Burden Index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: the impact of Home Medicines Review. *Drugs Aging*. 1 févr 2010;27(2):135-48.
- 126.** Nishtala PS, Hilmer SN, McLachlan AJ, Hannan PJ, Chen TF. Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged-care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging*. 2009;26(8):677-86.
- 127.** Kouladjian L, Chen TF, Gnjidic D, Hilmer SN. Education and Assessment of Pharmacists on the Use of the Drug Burden Index in Older Adults Using a Continuing Professional Development Education Method. *Am J Pharm Educ* [Internet]. 2016 [cité 9 nov 2016];80(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.docelec.univ-lyon1.fr/pmc/articles/PMC4891861/>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BARATAY Bénédicte

Exposition médicamenteuse anticholinergique et sédatrice chez les personnes âgées prises en charge par les Équipes Mobiles de la région Rhône-Alpes

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 100 p.

RESUME

L'étude présentée dans cette thèse est un projet collaboratif entre les Equipes Mobiles de Gériatrie (EMG) rhodaniennes et l'équipe pharmaceutique du Groupement Hospitalier Centre des Hospices Civils de Lyon. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, grâce au calcul du *Drug Burden Index*, l'impact de l'intervention des EMG sur la charge médicamenteuse anticholinergique et sédatrice des patients hospitalisés. L'objectif secondaire est d'évaluer les connaissances des médecins des EMG sur les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et sédatrices.

Dans cette étude observationnelle, transversale et prospective, le *DBI* a été utilisé comme critère de jugement principal pour mesurer l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs. Les patients inclus étaient : des personnes âgées de plus de 75 ans, hospitalisés et prises en charge par un médecin d'une EMG. Pour chaque patient, des données sociodémographiques, cliniques et relatives à l'ordonnance ont été recueillies. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) avec un seuil de significativité fixé à 5%. Au total 401 patients ont été inclus.

Il est ainsi apparu que les patients de l'étude étaient sujets à une médication importante accompagnée d'un nombre non négligeable de molécules anticholinergiques et sédatives par ordonnance. L'intervention des EMG a permis de diminuer significativement la charge anticholinergique et sédatrice des patients malgré la sous-estimation de l'importance de ces médicaments par les médecins. Les EMG ont donc un rôle clé dans le bon usage du médicament. L'utilisation du *DBI* dans la pratique quotidienne représenterait un réel intérêt et permettrait d'une part de renforcer la connaissance des prescripteurs concernant ces médicaments et d'autre part d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients âgés.

MOTS CLES

Drug Burden Index
Médicaments anticholinergiques
Médicaments sédatifs
Équipes Mobiles de Gériatrie

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme MOUCHOUX Christelle, Maître des Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Mme CASTEL-KREMER Elisabeth, Praticien hospitalier médecine gériatrique
M. GERVAIS Frédéric, Pharmacien Assistant Spécialiste

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 29 novembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

7 chemin du vallon 69370 Saint Didier au Mont d'Or