

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2008

N°6

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Maria BABIN

Présentée et soutenue publiquement le 31 mars 2008

**Interactions médicamenteuses chez les
personnes âgées hospitalisées : étude clinique
et rôle du pharmacien dans la prévention du
risque iatrogène**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

Mme Sophie FERREOL, Praticien hospitalier contractuel

Mlle Mathilde CLEMENT-ALLARD, Pharmacien assistant

CHAPITRE I : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET PERSONNES AGEES

| | |
|---|-----------|
| 1. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES | 10 |
| 1.1. INTRODUCTION | 10 |
| 1.2. DIFFERENTS TYPES D'INTERACTIONS | 11 |
| 1.2.1. Synergie | 11 |
| 1.2.2. Potentialisation | 11 |
| 1.2.3. Antagonisme | 11 |
| 1.3. MECANISMES | 11 |
| 1.3.1. Interactions de nature pharmacocinétique | 12 |
| • Résorption | 12 |
| • Fixation protéique | 12 |
| • Métabolisme | 12 |
| • Excrétion | 16 |
| 1.3.2. Interactions de nature pharmacodynamique | 19 |
| 1.4. FACTEURS INFLUENCANT LES INTERACTIONS | 20 |
| 1.4.1. La dose | 20 |
| 1.4.2. La voie d'administration | 20 |
| 1.4.3. La chronologie d'administration | 20 |
| 1.4.4. Le patient | 20 |
| 1.4.5. La nature des médicaments | 20 |
| 1.5. CONTRE-INDICATIONS | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 2. CAS DES PERSONNES AGEES | 23 |
| 2.1. PATHOGENIE IATROGENE | 23 |
| 2.1.1. Modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments liés à l'âge | 23 |
| • Modifications de l'absorption | 23 |
| • Modification de la distribution et du transport | 24 |
| • Modification du métabolisme | 24 |
| • Modification de l'excrétion rénale | 24 |
| • Modifications pharmacodynamiques | 26 |
| 2.1.2. Facteurs de risque | 29 |
| • Maladies chroniques multiples | 29 |
| • Plusieurs médecins | 31 |
| • Polymédication et emploi inapproprié de médicaments | 31 |
| • Automédication | 32 |
| 2.1.3. Manque d'essais cliniques chez la personne âgée | 33 |
| 2.1.4. Mauvaise observance et mauvaise connaissance du traitement | 33 |
| 2.2. MEDICAMENTS A HAUT RISQUE CHEZ LE SUJET AGE | 34 |
| 2.2.1. Les diurétiques | 34 |
| 2.2.2. Les antihypertenseurs | 34 |
| 2.2.3. Les antiarythmiques | 34 |
| 2.2.4. Les antiparkinsoniens | 34 |
| 2.2.5. Les anticoagulants | 34 |
| 2.2.6. Les psychotropes | 35 |
| 2.2.7. Les hypoglycémiants | 35 |
| 2.2.8. Les antalgiques et AINS | 35 |
| 2.3. PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ LE SUJET AGE | 37 |

CHAPITRE II : ENQUETE ET COMPARAISONS

| | |
|--|-----------|
| 1. OBJECTIF DE L'ETUDE | 40 |
| 2. MATERIEL ET METHODE | 40 |
| 3. RESULTATS | 40 |
| 3.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 41 |
| 3.1.1. Sexe, âge, durée du séjour, motif d'hospitalisation | 41 |
| 3.1.2. Fonction rénale, état nutritionnel | 42 |
| 3.2. TRAITEMENTS A L'ENTREE DANS LE SERVICE | 43 |
| 3.2.1. Nombre de médicaments | 43 |
| 3.2.2. Analyse des traitements | 44 |
| • Les contre-indications | 43 |
| • Les associations déconseillées | 44 |
| • Les associations nécessitant des précautions d'emploi | 44 |
| 3.3. TRAITEMENTS A LA SORTIE DU SERVICE | 46 |
| 3.3.1. Nombre de médicaments | 46 |
| 3.3.2. Analyse des traitements | 46 |
| • Les contre-indications | 45 |
| • Associations déconseillées | 47 |
| • Précautions d'emploi | 47 |
| 3.4. COMPARAISON ENTRE L'ENTREE ET LA SORTIE | 49 |
| 4. DISCUSSION | 52 |
| 4.1. LIMITES DE L'ETUDE | 52 |
| 4.2. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE | 52 |
| 4.2.1. Echantillon étudié | 52 |
| 4.2.2. Interactions médicamenteuses | 52 |
| 4.2.3. Prescriptions inappropriées | 53 |
| 4.2.4. Niveau de connaissance des traitements | 53 |
| 4.2.5. Impact de l'hospitalisation | 53 |
| 4.3. CONCLUSION | 54 |

CHAPITRE III : LES MOYENS DESTINES A DIMINUER LES RISQUES IATROGENES

| | |
|---|-----------|
| 1. A L'HOPITAL : ROLE DE LA PHARMACIE CLINIQUE | 56 |
| 1.1. LA PHARMACIE CLINIQUE | 56 |
| 1.2. LE « PHARMACEUTICAL CARE » | 57 |
| 1.3. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT | 58 |
| 1.3.1. Introduction | 58 |
| 1.3.2. Schéma | 58 |
| 1.3.3. Sécurisation du circuit du médicament | 61 |
| 1.3.4. Fiche d'intervention pharmaceutique | 61 |
| 2. A L'OFFICINE : ROLE DU « DOSSIER PHARMACEUTIQUE » | 63 |
| 2.1. DEFINITION | 63 |
| 2.2. BUT | 63 |
| 2.3. OUVERTURE | 63 |
| 2.4. FERMETURE | 63 |
| 2.5. ACCES | 64 |
| 2.6. CONSULTATION | 64 |
| 2.7. MASQUAGE | 64 |
| 2.8. DONNEES | 64 |
| 3. RECOMMANDATIONS | 68 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------|---|
| % | pourcentage |
| AEG | altération de l'état général |
| AINS | anti-inflammatoire non stéroïdien |
| AsC | aire sous courbe |
| ATC | antidépresseur tricyclique |
| ATD | antidépresseur |
| AVC | accident vasculaire cérébral |
| AVK | anti-vitamine K |
| BZD | benzodiazépine |
| CCI | index de comorbidité de Charlson |
| Cl créat | clairance de la créatinine |
| Cmax | concentration maximale |
| CREDES | centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé |
| CYP | cytochrome |
| DCI | dénomination commune internationale |
| DHE | dihydroergotamine |
| DMP | dossier médical du patient |
| DP | dossier pharmaceutique |
| EEG | électroencéphalogramme |
| ESPS | enquête santé et protection sociale |
| FIT | fiche d'intervention thérapeutique |
| HBPM | héparine de bas poids moléculaire |
| HTA | hypertension artérielle |
| ICH | internationnal conference of harmonization |
| IDC | inhibiteur de la Dopa-décarboxylase |
| IEC | inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| IMAO | inhibiteur de la monoamine oxydase |
| INNTI | inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse |
| INR | internationnal normalized ratio |
| IPP | inhibiteur de la pompe à protons |
| IRS | inhibiteur de la recapture de sérotonine |
| IV | intraveineuse |
| K | potassium |
| Kg | kilogramme |
| MPCO | maladie pulmonaire chronique obstructive |
| MTX | méthotrexate |
| N | nombre |
| Na | sodium |
| nb | nombre |
| NO | monoxyde d'azote |
| NS | non significatif |
| OMS | organisation mondiale de la santé |
| OP | opinion pharmaceutique |
| ORL | otorhinolaryngo |

| | |
|------|---|
| PTG | prothèse totale de genou |
| PTH | prothèse totale de hanche |
| SFPC | société française de pharmacie clinique |
| SNC | système nerveux central |
| SSR | soins de suite et réadaptation |
| t1/2 | temps de demi-vie d'élimination |
| TCK | temps de céphaline kaolin |
| Tmax | temps au Cmax |
| TP | taux de prothrombine |
| TS | temps de saignement |

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population, s'il entraîne un accroissement du nombre de personnes âgées, augmente aussi les besoins de chacune d'elles en médicaments. En effet, l'avancée de l'âge s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de certaines maladies chroniques cardiovasculaires, neurologiques, ostéoarticulaires, respiratoires ou pathologies rénales. Ces maladies sont souvent associées entre elles d'où le recours à plusieurs médicaments spécifiques, c'est à dire à une polythérapie, et plus précisément une polymédication.

Cette polymédication pose de nombreux problèmes notamment en terme d'observance et d'interactions médicamenteuses.

De plus les modifications physiologiques liées à l'âge, que ce soit au niveau de l'absorption, du métabolisme, de la distribution, de l'excrétion des médicaments, compliquent la prescription de thérapeutique et l'adaptation de ces thérapeutiques au terrain constitué par le sujet âgé.

Au cours des études en sciences pharmaceutiques, en 5^{ème} année, des stages d'externe sont proposés et notamment au PIMESP (Pôle d'Information Médicale, d'Epidémiologie et de Santé Publique). Ce stage a conduit à une réflexion sur les interactions médicamenteuses chez les personnes âgées. L'orientation vers la polymédication des personnes âgées et l'influence de l'hospitalisation sur ce problème de polymédication a permis l'élaboration de notre étude. Le recueil de données a eu lieu au printemps 2004, l'analyse pharmacologique début 2005 et l'analyse statistique pour des raisons administratives début 2007. Suite à cette étude, un poster a été présenté fin Octobre 2007 aux journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie.

Elément d'illustration de la polymédication chez les personnes âgées, cette étude provoque la discussion sur l'élaboration de solutions pour pallier cette iatrogénie médicamenteuse, aussi bien en milieu hospitalier, qu'en ville et notamment à l'officine.

Le pharmacien et le médecin disposent de moyens de lutte contre cette iatrogénie: ils seront exposés et énumérés sous la forme de recommandations.

CHAPITRE I :

INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES ET
PERSONNES ÂGÉES

CHAPITRE I : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET PERSONNES AGEES

1. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (38)

INTRODUCTION

L'interaction médicamenteuse est le phénomène qui survient lorsque deux ou plusieurs médicaments ont été administrés simultanément ou successivement ; la pharmacocinétique ou l'activité pharmacologique de l'un est modifiée par la présence du ou des autres.

En effet les interactions engendrent une modification de l'activité thérapeutique d'un des médicaments associés.

Il y a soit réduction d'activité (le traitement peut alors être peu actif voire inefficace ; les accidents sont exceptionnels), soit une augmentation d'activité (l'effet d'un médicament est potentialisé et il peut y avoir apparition de manifestations toxiques dangereuses).

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses mais toutes n'aboutissent pas à un effet clinique clair chez le patient.

Sauf rares exceptions, elles s'expliquent en fonction du mécanisme d'action des médicaments associés et sont donc prévisibles.

Il faut rappeler que certaines interactions sont bénéfiques et recherchées par le prescripteur(ex : association d'antibiotiques, d'anticancéreux).

DIFFERENTS TYPES D'INTERACTIONS

Synergie :

C'est l'action simultanée de deux médicaments se traduisant par un accroissement de leurs effets.

Il y a alors addition des effets de divers éléments lorsque les effets des deux substances données simultanément sont plus marqués que la somme des effets isolés de chacune d'elles. La pharmacologie des deux médicaments doit être identique.

Potentialisation :

Il s'agit d'une variété de synergie médicamenteuse où l'effet total est supérieur à la somme des effets individuels de chaque substance. La pharmacologie des deux médicaments doit être différente.

Antagonisme :

Il y a antagonisme lorsqu'un médicament est capable de s'opposer partiellement ou totalement aux effets d'un autre médicament ou d'un agoniste jouant un rôle physiologique ; c'est à dire qu'il y a un manque partiel, complet ou réciproque de l'efficacité d'un médicament en présence d'un autre médicament.

MECANISMES

Les interactions médicamenteuses peuvent être classées en deux catégories :

- les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique (90%) qui surviennent quand un médicament modifie la pharmacocinétique de l'autre. Ces interactions ne sont pas sélectives : tous les effets de ce médicament sont modifiés par l'association.
- les interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique (10%) qui surviennent lorsque les composants de l'association ont en commun un effet sur un même récepteur ou sur une même fonction. L'interaction est alors sélective puisqu'elle ne concerne que cet effet commun, la résultante étant le plus souvent la somme des effets élémentaires.

Interactions de nature pharmacocinétique :

Toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme peuvent être le siège d'une interaction :

- **Résorption**

Lorsque deux médicaments sont administrés en même temps, l'un peut modifier le taux d'absorption de l'autre. Les principaux mécanismes impliqués sont l'augmentation ou la diminution de la vidange gastrique et la formation d'un sel non absorbable du médicament dans le tractus gastro-intestinal.

Exemples fréquents :

La ciprofloxacine ne peut être administrée en même temps que du fer ; pour éviter cette interaction, il faut espacer la prise de ces médicaments de deux heures, ce qui évite la formation d'un sel de ciprofloxacine non absorbable.

Le fer et la lévothyroxine ne peuvent être administrés en même temps pour les mêmes raisons.

- **Fixation protéique**

Ce type d'interaction se produit quand un médicament déplace un autre médicament de ses sites de fixation aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la concentration de la fraction libre, active, de ce médicament au niveau plasmatique.

Une interaction de ce type est significative si le médicament déplacé est un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques et ayant un index thérapeutique étroit.

Les anticonvulsivants, la théophylline, la warfarine, la digoxine sont des exemples de ce type de médicaments. L'augmentation de la fraction libre sérique aura des conséquences cliniques significatives, par exemple l'allongement du TS pour la warfarine et l'apparition de confusion et de toxicité cardiaque pour la digoxine.

- **Métabolisme**

La métabolisation a pour finalité de rendre plus hydrosoluble le principe actif. Elle nécessite deux étapes :

- la fonctionnalisation ou réactions de phase I
- la conjugaison ou réactions de phase II

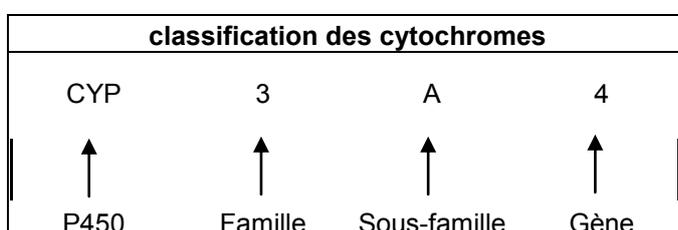
Les réactions de phase I regroupent des biotransformations de type oxydation, réduction et hydrolyse ; ce qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles(-OH), des amines(-NH₂) ou des carboxyles(-COOH).

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués : c'est la réaction de phase II. Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycolle, au sulfate ou à l'acétyl.

Le métabolisme hépatique d'un médicament peut être modifié par d'autres médicaments ; il s'agit alors d'interaction médicamenteuse qui engendre une augmentation ou une diminution de l'activité de ce médicament.

Les cytochromes (CYP) : (19,26,29)

Les cytochromes constituent une superfamille d'enzymes impliquées dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. Cette superfamille est divisée en familles et sous-familles en fonction de leurs séquences en acides aminés. Elles peuvent être localisées dans le foie ou au niveau de l'intestin. D'un point de vue d'identification, CYP3A4 signifie qu'il s'agit d'une enzyme qui appartient à la famille 3 et à la sous-famille A et qui est codée par le gène 4.



Les cytochromes des familles 1, 2 et 3 sont généralement impliqués dans la phase I du métabolisme des médicaments. Ils représentent plus de 90 % des enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments.

Parmi les 57 cytochromes humains, 15 sont impliqués dans le métabolisme des médicaments appartenant essentiellement aux familles 1, 2 et 3.

Dans le foie, les proportions des différents cytochromes sont connues (19):

- le CYP3A4 (20 à 50 %),
 - le CYP2C8/9 (10 à 30 %),
 - le CYP2D6 (2 à 6 %),
 - le CYP2C19 (1 à 10 %),
 - le CYP1A2 (1 à 13 %),
 - le CYP2E1 (7 %)
- ainsi que les CYP2A6, et 4A .

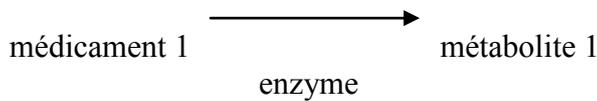
La famille CYP2 est la plus grande famille de cytochromes chez l'homme L'isoenzyme CYP2C9 est la plus abondante(10 à 30 %), suivi par 2C8 et 2C19(1 à 10 %). Ce système métabolise environ 25 % des médicaments utilisés en clinique. (26)

La famille CYP3 comprend seulement une sous-famille, le CYP3A composé de 4 gènes 3A4, 3A5, 3A7 et 3A43 (29) dont l'expression tissulaire diffère.

CYP3A4(20 à 50 %) est exprimé principalement dans le foie, CYP3A5 dans les tissus extra-hépatiques, et CYP3A7 dans le foie fœtal. CYP3A4 a un rôle fondamental puisqu'on estime que plus de 50 % des médicaments sont métabolisés par cette enzyme (antibiotiques, anesthésiques, antihistaminiques, corticostéroïdes, statines, inhibiteurs de la protéase du VIH, certaines benzodiazépines, immunosuppresseurs...). CYP3A4 peut ainsi être impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses importantes en clinique.

C'est au niveau des réactions de phase I que l'on peut observer une inhibition ou une induction enzymatique.

- Inhibition de l'activité enzymatique :



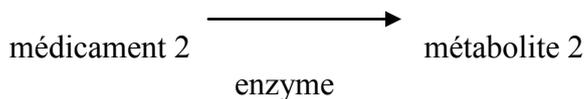
Les inhibiteurs enzymatiques :

L'interférence provoquée par une deuxième molécule agissant sur un même site catalytique provoque une réduction de l'activité enzymatique des microsomes responsable d'une diminution du métabolisme hépatique du médicament associé.

La concentration en médicament 1 est alors augmentée.

L'inhibition est un phénomène immédiat et disparaît à l'arrêt de l'inhibiteur.

- Induction de l'activité enzymatique :



Les inducteurs enzymatiques :

Ce sont des médicaments qui stimulent l'activité microsomiale hépatique ce qui induit une accélération du métabolisme du médicament.

La concentration en médicament 2 est alors diminuée.

L'induction est un phénomène retardé et qui persiste quelques jours à l'arrêt de l'inducteur.

Tableau 1: Liste non exhaustive de médicaments substrats des CYP3A4, 2D6, 2C9 et 2C19 (18)

| CYP | 3A4 | 2D6 | 2C9 | 2C19 |
|-----|---|---|--|--|
| | Antidépresseurs Amitriptyline Imipramine Sertraline Venlafaxine Benzodiazépines Alprazolam Clonazépam Midazolam Triazolam Antipsychotiques Clozapine Halopéridol Risperidone Antiarythmiques Amiodarone Lidocaïne Quinidine Inhibiteurs calciques Amlodipine Diltiazem Nifédipine Nimodipine Vérapamil Opiacés Méthadone Tramadol Divers Carbamazépine Clarithromycine Ciclosporine Dexaméthasone Érythromycine Éthinylestradiol Testostérone Théophylline Topiramate Statines | Antidépresseurs Desméthylcitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Miansérine Paroxétine Sertraline Venlafaxine Antipsychotiques Chlorpromazine Clozapine Halopéridol Risperidone Thioridazine Opiacés Codéine Dextrométhorphan Méthadone Tramadol Divers Amphétamines | B-BLOQUANTS Aténolol Métoprolol Propranolol Timolol Antiarythmiques Flécaïnide Divers Ac. méfénamique Diclofénac Glipizide Ibuprofène Losartan Phénytoïne Piroxicam Ténoxicam Tolbutamide Warfarine | Benzodiazépines Diazépam Divers Proguanil Nelfinavir |

Tableau 2: Médicaments inducteurs et inhibiteurs des CYP3A4 et CYP2D6 (14)

| | Inducteurs | | Inhibiteurs | |
|--------|-------------------|-------------------|--------------------------|------------------|
| CYP3A4 | Barbituriques | Oxcarbazépine | Antiprotéases | Jus pamplemousse |
| | Carbamazépine | Phénytoïne | Cimétidine | Josamycine |
| | Dexaméthasone | Phosphophénytoïne | Ciprofloxacine | Kétoconazole |
| | Éfavirenz | Rifampicine | Clarithromycine | Nefazodone |
| | Felbamate | Risperidone | Diltiazem | Norfloxacine |
| | Hypericum | Ritonavir | Erythromycine | Norfluoxétine |
| | Nelfinavir | Topiramate | Fluconazole | Paroxétine |
| | Névirapine | Tabac | Fluoxétine | Venlafaxine |
| | Alcool | Millepertuis | Fluvoxamine | |
| CYP2D6 | | | Certaines anti-protéases | Moclobémide |
| | | | Cimétidine | Norfluoxétine |
| | | | Fluoxétine | Paroxétine |
| | | | Fluvoxamine | Quinidine |
| | | | Halopéridol | Sertraline |
| | | | Lévopromazine | Thioridazine |
| | | | | |

- Excrétion

Ces interactions produisent une augmentation ou une diminution de l'excrétion rénale du médicament impliqué dans l'interaction. Pour que l'interaction soit significative, elle doit impliquer un médicament qui est excrété par le rein sous forme active et qui possède un index thérapeutique étroit.

L'exemple du lithium : il est excrété presque exclusivement par le rein (99%) sous forme inchangée. Son index thérapeutique est étroit. Les conséquences cliniques d'un sur-dosage en lithium peuvent être sérieuses et peuvent entraîner des atteintes cérébelleuses ou rénales permanentes.

Les interactions médicamenteuses peuvent donc induire des augmentation ou diminution d'activité pour les médicaments impliqués comme présenté dans les tableaux suivants.

Tableau 3: Interactions pharmacocinétiques conduisant à une réduction d'activité (38)

| Résorption intestinale | | |
|---|---|--|
| Adsorption ou formation de complexes | Anti-acides | Très nombreux médicaments dont : - tétracyclines - fluoroquinolones - anti-H2 - corticoïdes - AINS - diphosphonates |
| | Colestyramine | Acides biliaires et dérivés à structure stéroïde, AVK, phénytoïne |
| | Cytotoxiques | |
| | Huile de paraffine | Vitamines A, D, E, K |
| Solubilisation | | |
| Modification de pH | Anti-acides Anti-H2 | Kétoconazole |
| Réduction de la vidange gastrique | Anticholinergiques Tout dérivé à activité anticholinergique centrale ou périphérique Morphiniques | La majorité des médicaments |
| Métabolisation | | |
| Diminution d'activité par induction enzymatique | Antiépileptiques Rifampicine Rifabutine Griséofulvine INNTI Millepertuis Rétinoïdes | AVK, bêta-bloquant, sulfamides hypoglycémiant, glucocorticoïdes, oestroprogestatifs, théophylline, antiprotéases Progestatifs micro dosés |

Tableau 4: Interactions pharmacocinétiques conduisant à une augmentation d'activité (38)

| Métabolisation | | |
|---|--|--|
| Augmentation d'activité par inhibition enzymatique | IMAO sélectifs ou non | Sympatomimétiques alpha, bêta, amphétaminiques, éphédrine, heptaminol, lévodopa, antidépresseurs, triptans, anesthésiques halogénés, péthidine, dextrométorphane, tramadol |
| | Macrolides | Ergotamine, DHE, anti-H1, cisapride, ciclosporine, tacrolimus, bépridil |
| | Antifongiques azolés | AVK, statines, sulfamides hypoglycémiants, anti-H1, triazolam, midazolam, cisapride, pimoziide, bépridil, tacrolimus |
| | Antiprotéases | Ergotamine, DHE, anti-H1, cisapride, bépridil, statines |
| | Triméthoprime | Phénytoïne, méthotrexate, théophylline |
| | Cimétidine | AVK, phénytoïne, bêta-bloquants |
| | Fluoroquinolones | Théophylline |
| | Allopurinol | Pénicillines A |
| Distribution | | |
| Déplacement par compétition au niveau de la fixation des protéines plasmatiques | Salicylés AINS | AVK Sulfamides hypoglycémiants Méthotrexate |
| Élimination | | |
| Réduction de l'élimination rénale | AINS IEC et diurétiques Pénicillines | Lithium, méthotrexate Lithium Méthotrexate |

Interactions de nature pharmacodynamique :

Ces interactions surviennent à la suite de l'action directe ou indirecte d'un récepteur, d'un système de transduction et /ou au niveau des systèmes effecteurs eux-mêmes, sans modification concomitante des concentrations des produits en cause. Elles se produisent donc au niveau des organes ou tissus-cibles.

| Interaction | |
|--------------------------------|--|
| <u>directe</u> -antagonisme | <u>indirecte</u> -niveaux d'action différents -addition d'effets recherchée (synergie) ou non souhaitée |

Comme les interactions de type pharmacocinétiques, elles engendrent soit une augmentation d'activité par potentialisation, soit une réduction d'activité des médicaments associés.

Tableau 5 : Interactions pharmacodynamiques (38)

| Augmentation de l'activité pharmacologique | |
|--|--|
| Antiarythmiques des différentes classes associés entre eux : Amiodarone, bépridil, quinidine, sotalol | |
| Médicaments inducteurs de troubles du rythme et associés entre eux : Cisapride Erythromycine, sparfloxacine Halofantrine, pentamidine Vincamine, mizolastine | |
| Médicaments inducteurs de torsades de pointe et neuroleptiques | |
| Association de molécules ayant le même effet thérapeutique : AVK et héparines, salicylés Corticoïdes, salicylés et AINS | |
| Autres : ATC et IMAO, sympathomimétiques IRS et triptans Ergotamine, DHE et triptans, bromocriptine Dérivés nitrés, molsidomine et sildénafil Hypokaliémiantes et anti-arythmiques Hyperkaliémiantes entre eux Digitaliques et calcium Rétinoïdes et tétracyclines Aminosides entre eux | |

| Réduction de l'activité pharmacologique | |
|--|--|
| Concerne toute action agoniste-antagoniste ou toute action entraînant un antagonisme physiologique | Bêta-stimulants et bêta-bloquants Agonistes dopaminergiques et neuroleptiques Morphiniques et agonistes/antagonistes morphiniques Clonidine et guanfacine et antidépresseurs imipraminiques Antidiabétiques et glucocorticoïdes ou bêta-stimulants Immunodépresseurs et immunostimulants |

FACTEURS INFLUENCANT LES INTERACTIONS

La dose

L'interaction médicamenteuse de deux substances actives ne peut avoir un effet notable qu'à partir d'une certaine dose utilisée.

La voie d'administration

Certaines interactions n'ont lieu que dans le tube digestif (par exemple) ; alors l'administration de ce médicament par voie parentérale écarte tout danger.

La chronologie d'administration

Un espacement des prises empêche les interactions de certains médicaments. Par exemple, il faut espacer de deux heures la prise d'hormones thyroïdiennes et de topiques gastro-intestinaux.

Le patient

L'âge, l'état physiologique, l'existence ou non de pathologies associées sont autant de facteurs qui peuvent aggraver l'interaction. Le taux d'albumine sérique est par exemple un facteur de risque car pouvant en cas de dénutrition favoriser les sur-dosages.

La nature des médicaments

Le risque d'interaction est d'autant plus important que les deux médicaments associés possèdent la même potentialité toxique.

CONTRE-INDICATIONS

Le tableau suivant présente les contre-indications formelles des principaux médicaments utilisés en pratique pour la thérapeutique des pathologies les plus rencontrées.

Tableau 6: Liste des contre-indications formelles (1)

| Médicaments et classes thérapeutiques | Contre-indiqué avec : | Remarques |
|--|---|--|
| Alcaloïdes de l'ergot de sigle vasoconstricteurs | Triptans | Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire |
| Alfuzosine | Ritonavir | Risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'alfuzosine et de ses effets indésirables |
| Allopurinol | Azathioprine | Insuffisance médullaire |
| Aminosides | Aminosides | Augmentation de néphrotoxicité et ototoxicité |
| Antiarythmiques donnant des torsades de pointe* | Antiarythmiques donnant des torsades de pointe* Médicaments non arythmiques donnant des torsades de pointe** | Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment torsades de pointe |
| Anticoagulants oraux | Miconazole(y compris gel buccal), phénylbutazone, salicylés à forte dose millepertuis | Risque hémorragique Risque thrombotique |
| Dantrolène | Inhibiteurs calciques, bépridil, diltiazem, vérapamil | Fibrillations ventriculaires mortelles chez l'animal |
| Digitaliques | Sels de calcium IV | Troubles du rythmes graves, voire mortels |
| Floctafénine | Tous les bêta-bloquants y compris les collyres | En cas de choc ou d'hypotension à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation |
| IMAO non sélectifs | Amphétamines et dérivés(anorexigènes) Ephédrine et apparentés Antidépresseurs sérotoninergiques purs, imipraminiques Anesthésiques volatiles halogénés Dextométorphane Péthidine Tramadol Sumatriptan Antiparkinsoniens (Entacapone) Résérpine | Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Risque d'HTA, vasoconstriction artérielle coronaire Potentialisation des effets pharmacologiques, notamment tensionnels*** Risques de crises hypertensives**** Agitation psychomotrice, convulsions, hypertension***** |

| Médicaments et classes thérapeutiques | Contre-indiqué avec : | Remarques |
|--|---|--|
| IMAO sélectifs B | Antidépresseurs sérotoninergiques pur, mixtes Péthidine Tramadol Sumatriptan | Risque d'hypertension paroxystique et de vasoconstrictions périphériques Excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique Risque d'HTA, vasoconstriction artérielle coronaire |
| Diurétiques hyperkaliémiants | Diurétiques hyperkaliémiants Sels de potassium | Risque d'hyperkaliémie potentiellement fatale sauf s'il existe une hypokaliémie |
| Lévodopa (associée à un inhibiteur de la Dopa-décarboxylase) | IMAO non sélectifs Neuroleptiques(sauf clozapine) Résérpine et apparentés | Antagonisme Inhibition de l'activité de la lévodopa si utilisée sans IDC Inhibition des effets de la lévodopa |
| Macrolides | Dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle Cisapride | Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités Risque de torsade de pointe |
| Méthotrexate | Salicylés si dose de MTX supérieure à 15 mg/semaine Phénylbutazone Probénécide triméthoprime | Augmentation de la toxicité hématologique (risque d'aplasie médullaire) |
| Quinolones | Médicaments donnant des torsades de pointe | Risque accru de torsade de pointe |
| Enoxacine | Théophylline | Risque de surdosage en théophylline |
| Rétinoïdes | Tétracyclines Progestatifs microdosés contraceptifs | Risque d'hypertension intracrânienne Inefficacité du progestatif, donc utiliser un oestroprogestatif combiné |
| Sildénafil | Dérivés nitrés sous toutes les voies Donneurs de NO | Potentialisation de l'hypotension pouvant aboutir à la mort |
| Sulfamides hypoglycémiants | Miconazole | Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec risque de coma |
| Sultopride | Antidépresseurs imipraminiques, bêta-bloquants de l'insuffisance cardiaque, bradycardisants, autres inducteurs de torsades de pointes** | Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment torsades de pointe |
| Triflucan | Cisapride | Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment torsades de pointe |
| Valproate de sodium | Méfloquine Millepertuis | Risque de survenue de crises épileptiques |

* classe I : cibenzoline, disopyramide, quiniduniques

classe II : sotalol

classe III : amiodarone

** astémizole, bépripil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparflouxacine, sultopride, vincamine

*** Larodopa, Lévodopa, Sinemet®, Modopar®

**** midodrine

***** résérpine

2. CAS DES PERSONNES AGEES

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les personnes âgées comme les sujets âgés de 65 ans et plus. Ils représentent 16% de la population et plus du tiers de la consommation de médicaments en ville.

PATHOGENIE IATROGENE

La pathologie iatrogène est fréquente chez les personnes âgées. De nombreux facteurs (polyprescription, observance, automédication, modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) favorisent sa survenue. Les signes d'appel sont nombreux et potentiellement graves : troubles neuropsychiques, hypotension, troubles digestifs, Tous les médicaments peuvent être à l'origine de ces effets indésirables.

La iatrogénie médicamenteuse représente 10% des hospitalisations des personnes âgées de plus de 65 ans et 20% des plus de 80 ans.

Modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments liés à l'âge (11)

Les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique des médicaments sont appréciés par la comparaison, entre sujets jeunes et âgés, des courbes de concentration dans le temps et des paramètres qui en sont dérivés (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, clairance plasmatique, AsC).

Les modifications de ces paramètres reflètent les effets du vieillissement sur l'absorption, la distribution, le transport, le métabolisme et l'excrétion rénale des médicaments.

- Modifications de l'absorption

Elles sont la conséquence :

- d'une diminution de la vidange gastrique par allongement du temps de vidange,
- d'une augmentation du pH gastrique,
- d'une diminution de la motilité gastro-intestinale,
- d'une diminution de la surface digestive,
- d'une diminution du flux sanguin splanchnique,
- d'une diminution de l'efficacité de certains systèmes de transport actifs.

En théorie, ces modifications physiologiques pourraient retentir sur la vitesse d'absorption et la quantité de médicament absorbée. En fait, ces modifications ont des effets opposés rendant compte de l'absence de modification de la biodisponibilité de la majorité des drogues chez le sujet âgé. En pratique, le vieillissement de l'appareil digestif interfère assez peu avec l'absorption des médicaments.

- Modification de la distribution et du transport

Avec l'âge on observe une diminution de l'eau totale et de la masse maigre de l'organisme ce qui augmente le risque de surdosage pour les drogues hydrosolubles.

De plus, l'augmentation de la masse grasse accroît le risque d'accumulation et de relargage prolongé pour les drogues liposolubles. Ainsi les benzodiazépines, liposolubles, voient leur demi-vie s'allonger de 20 à 30 heures chez le sujet jeune à 85 heures chez le sujet âgé pour le flunitrazépam, de 40 heures chez le sujet jeune à 4-5 jours chez le sujet âgé pour le clorazépam.

La modification du transport plasmatique est reflétée par une diminution du taux d'albumine plasmatique et une réduction du nombre de sites de fixation, responsables de la fraction libre active avec un risque de toxicité au pic(cas des AVK).

- Modification du métabolisme

Au cours du vieillissement on observe une diminution :

- des capacités hépatiques à métaboliser un grand nombre de médicaments. Cette diminution s'applique différemment d'un médicament à l'autre. Elle est soumise à des variations interindividuelles (facteurs environnementaux, génétiques, états pathologiques, polymédication, dénutrition),
- de la masse hépatique d'environ 1/3,
- du flux sanguin hépatique, proportionnellement plus importante que la masse hépatique.

Ces deux derniers acteurs expliquent à eux-seuls la diminution de la clairance hépatique d'un grand nombre de médicaments chez le sujet âgé.

Les activités enzymatiques de conjugaison sont quant à elles peu affectées par l'âge.

En pratique, la notion de « vieillissement hépatique » ne justifie pas à elle-seule les modifications de posologie des médicaments.

Les biotransformations hépatiques des médicaments font intervenir les réactions de phase I (oxydation, réduction, déméthylation, hydrolyse) et des réactions de phase II (glucurono- et sulfo-conjugaison, méthylation, acétylation) pour lesquelles les effets du vieillissement ont été moins étudiés.

- Modification de l'excrétion rénale

Au cours du vieillissement, on note une diminution :

- du flux sanguin rénal,
- de la filtration glomérulaire,
- de la sécrétion tubulaire,
- de la réabsorption tubulaire.

Chez le sujet âgé, cette fonction rénale doit être appréciée sur la clairance de la créatinine. Le taux sérique de créatinine n'est pas un bon marqueur de la fonction rénale dans cette population en raison d'une diminution de la production de créatinine, elle-même liée à la diminution de masse musculaire.

La diminution de la filtration glomérulaire chez le sujet âgé rend compte des principales modifications des paramètres cinétiques (augmentation de la demi-vie, diminution de la clairance plasmatique des médicaments à élimination rénale).

Elle justifie d'utiliser, pour les médicaments à élimination rénale ou dont le métabolite actif est éliminé par le rein (fluoxétine, morphine), des posologies adaptées à la fonction rénale).

En pratique quotidienne, la détermination de la clairance de créatinine (Cl créat) est définie par l'équation de Cock-Croft :

chez la femme

$$\text{Cl créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) * \text{poids(kg)} * 1.04}{\text{créatininémie}(\mu\text{mol/l})}$$

chez l'homme

$$\text{Cl créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) * \text{poids(kg)} * 1.25}{\text{créatininémie}(\mu\text{mol/l})}$$

Tableau 7: Principaux médicaments ayant un métabolisme ou une élimination réduits chez la personne âgée (27)

| Classe | Métabolisme hépatique réduit | Élimination rénale réduite |
|--|---|---|
| Antalgiques et médicaments anti-inflammatoires | Dextropropoxyphène, ibuprofène, morphine, naproxène | |
| Antibiothérapie | | Amikacine, ciprofloxacine, gentamicine, nitrofurantoïne, streptomycine, tobramycine |
| Médicaments cardio-vasculaires | Amlodipine, diltiazem, lidocaïne, nifédipine, propranolol, quinidine, théophylline, vérapamil | Captopril, digoxine, enalapril, lisinopril, procaïnamide, quinapril |
| Diurétiques | | Amiloride, furosémide, hydrochlorothiazide, triamtèrene |
| Médicaments psychotropes | Alprazolam, chlordiazépoxyde, citalopram, désipramine ; diazépam, imipramine, nortryptiline, trazodone, triazolam | |
| Autres | lévodopa | Amantadine, chlorpropamide, cimétidine, lithium, méthotrexate, ranitidine |

En conclusion, en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement :

- tous les médicaments ne sont pas concernés,
- il existe des variations interindividuelles,
- les données sont incomplètes et parfois contradictoires,
- le retentissement clinique reste incertain sauf en ce qui concerne le rein.

- Modifications pharmacodynamiques

Les données sont également incomplètes et les résultats, variables selon les médicaments, peuvent dépendre de variations du nombre de récepteurs ou de variations de l'effet au niveau du récepteur ou de l'effecteur.

On peut classer en deux catégories :

- les altérations de la pharmacodynamie liées à la réduction de la réserve homéostatique,
- les altérations liées à des changements des récepteurs et taille des cibles.

❖ Homéostasie

Les altérations se situent au niveau :

- de la réponse orthostatique circulatoire

La diminution du réflexe de tachycardie à la vasodilatation engendre une augmentation du débit cardiaque ; on a donc une hypotension accrue avec certains médicaments.

- du contrôle postural

Le réflexe statural est diminué chez les personnes âgées ce qui induit que les médicaments à action hypnotique augmentent le risque de chutes.

- de la thermorégulation

Le risque d'hypothermie avec certains médicaments (sédatifs, dépresseurs musculaires et vasodilatateurs) est à prendre en compte.

- des fonctions cognitives

La diminution de la transmission cholinergique engendre un risque de confusion avec certains médicaments.

- du péristaltisme

La constipation chronique induite par les anticholinergiques et tricycliques peut induire un risque d'ileus paralytique en raison de la diminution du péristaltisme intestinal.

- de la prostate

Il y a induction de rétention urinaire possible avec les anticholinergiques.

❖ Altération des récepteurs (3)

La densité, le nombre et l'affinité des récepteurs de nombreux médicaments sont altérés par l'âge ; il y a alors une perte d'activité qui nécessite une augmentation des doses. Les effets iatrogènes sont alors eux aussi augmentés.

Exemples de récepteurs altérés :

- diminution des récepteurs alpha 2 (en terme d'activité)
- diminution de réponse des récepteurs bêta (exemple du propranolol moins efficace chez les personnes âgées que chez les jeunes)
- augmentation de la sensibilité des récepteurs aux benzodiazépines
- augmentation de sensibilité à la digoxine et aux AVK

En effet, certains organes sont particulièrement sensibles :

- le cerveau aux psychotropes
- la vessie aux anticholinergiques (rétention aiguë)
- le système nerveux autonome dont les mécanismes de contre-régulation (hypotension orthostatique, incontinence urinaire ...) sont moins performants.

Chez la personne âgée, les effets de concentrations médicamenteuses similaires au niveau du site d'action peuvent être plus importants ou plus faibles que chez les jeunes.

Tableau 8: Effet de l'âge sur les effets de certains médicaments (27)

| Classe | Médicament | Action | Effet de l'âge |
|--------------------------------|-----------------|---|----------------------|
| Antalgiques | aspirine | lésion aiguë de la muqueuse gastroduodénale | inchangé |
| | morphine | effet analgésique aigu | augmentation |
| Anticoagulants | héparine | TCK | inchangé |
| | warfarine | TP | augmentation |
| Bronchodilatateurs | albutérol | bronchodilatation | diminution |
| | ipratropium | bronchodilatation | inchangé |
| Médicaments cardio-vasculaires | adénosine | ventilation et fréquence cardiaque veinodilatation | inchangé inchangé |
| | angiotensine II | augmentation de la pression sanguine | augmentation |
| | diltiazem | effet antihypertenseur aigu | augmentation |
| | dopamine | augmentation de la clairance de la créatinine | diminution |
| | énalapril | effet antihypertenseur aigu | augmentation |
| | féلودipine | effet antihypertenseur | augmentation |
| | histamine | veinodilatation | inchangé |
| | nitroglycérine | veinodilatation | inchangé |
| | noradrénaline | vasoconstriction aiguë | inchangé |
| | phényléphrine | effet antihypertenseur aigu vasoconstriction aiguë | inchangé inchangé |
| | prazosine | effet antihypertenseur aigu | inchangé |
| | propranolol | effet chronotrope | diminution |
| | timolol | effet chronotrope | inchangé |
| | vérapamil | effet antihypertenseur aigu | augmentation |
| Diurétiques | bumétanide | diurèse et excrétion de Na | diminution |
| | furosémide | latence et importance du pic diurétique | diminution |
| | tolbutamide | effet hypoglycémiant aigu | diminution |
| Médicaments psychotropes | diazépam | sédation | augmentation + |
| | diphénhydramine | fonction psychomotrice | inchangé |
| | halopéridol | sédation aiguë | diminution |
| | midazolam | activité EEG, sédation | augmentation |
| | témazépam | oscillation posturale, effet psychomoteur, sédation | augmentation |
| | thiopental | mesure EEG de l'anesthésie | inchangé |
| | triazolam | sédation | inchangé |
| Autres | atropine | altération de la vidange gastrique | inchangé |
| | lévodopa | limitation de la dose due aux effets secondaires | augmentation |
| | métoclopramide | sédation | inchangé |

2.1.2. Facteurs de risque

Ces facteurs doivent être identifiés afin de prévenir les complications iatrogènes. Il s'agit de :

- Maladies chroniques multiples :

Plus le nombre de maladies chroniques est élevé, plus le risque que le traitement d'une maladie exacerbe les autres est grand. Ainsi, le traitement d'une arthrite par un AINS peut aggraver une insuffisance cardiaque ou une gastrite chronique.

Aussi certaines maladies du sujet âgé peuvent avoir des interactions avec le métabolisme et/ou avec l'effet de certains médicaments : dénutrition et médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, hypotension orthostatique et antihypertenseurs ou psychotropes, dysthyroïdies et amiodarone, démence ou hypertrophie prostatique et anticholinergiques...

Les diverses pathologies fréquemment rencontrées chez le sujet âgé ont des répercussions en terme de pharmacocinétique qui ne se limitent pas à l'organe atteint.

L'insuffisance cardiaque par exemple modifie le débit sanguin hépatique, lui-même impliqué dans le coefficient d'extraction hépatique des médicaments. L'insuffisance cardiaque modifie également la clairance rénale, le flux sanguin rénal ou la filtration glomérulaire. De plus, le flux sanguin musculaire est diminué, entraînant une diminution de la résorption après injection intramusculaire d'un médicament.

L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques ; il y a souvent diminution de la fixation aux protéines plasmatiques du fait de la modification de structure des protéines, de l'hypoalbuminémie et de la compétition avec les substances endogènes. L'élimination urinaire diminue parallèlement à la filtration glomérulaire. Les médicaments fortement éliminés par le rein nécessiteront donc une adaptation posologique. Il s'agit alors de diminuer la dose en conservant le rythme d'administration (diminution de la concentration au pic mais augmentation de la concentration résiduelle) ou d'augmenter l'intervalle d'administration de la même dose.

L'insuffisance hépatique est une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament. Les modifications induites sont complexes car la sévérité de la maladie est difficile à appréhender, il existe de nombreuses perturbations de la synthèse des protéines plasmatiques et l'excrétion biliaire est difficilement quantifiable.

Des interactions médicament-maladie peuvent être observées à tout âge mais sont particulièrement importantes chez les personnes âgées (exacerbation d'une maladie par un médicament) .

Tableau 9: Quelques interactions médicament-maladie chez la personne âgée (27)

| Maladie | Médicaments | Réactions secondaires |
|-------------------------------------|---|---|
| Hyperplasie prostatique bénigne | Alpha-agonistes, anticholinergiques | Rétention urinaire |
| Troubles de la conduction cardiaque | Bêta-bloquants, digoxine, diltiazem, antidépresseurs tricycliques, vérapamil | Bloc cardiaque |
| MPCO | Bêta-bloquants Opiacées, sédatifs | Bronchostriction Dépression respiratoire |
| Démence | Anticholinergiques, anticonvulsivants, lévodopa, benzodiazépines, opiacées, antidépresseurs, antipsychotiques | Augmentation de la confusion |
| Dépression | Alcool, benzodiazépines, bêta-bloquants, antihypertenseurs à action centrale, corticostéroïdes | Déclenchement ou aggravation de la dépression |
| Diabète | Corticostéroïdes | Hyperglycémie |
| Glaucome | Anticholinergiques | Aggravation d'un glaucome |
| Insuffisance cardiaque | Bêta-bloquants, vérapamil, disopyramide | Aggravation d'une insuffisance cardiaque |
| Hypertension | AINS | Augmentation de la pression sanguine |
| Hypokaliémie | Digoxine | Arythmie cardiaque |
| Hyponatrémie | Hypoglycémiant oraux, diurétiques, carbamazépine | Diminution de la concentration de Na |
| Hypotension orthostatique | Diurétiques, lévodopa, antidépresseurs tricycliques, vasodilatateurs | Vertiges, chutes, syncopes, fracture de la hanche |
| Ostéopénie | Corticostéroïdes | Fractures |
| Maladie de Parkinson | Antipsychotiques | Aggravation des troubles du mouvement |
| Ulcère gastroduodénal | Anticoagulants, AINS | Hémorragies du tube digestif supérieur |
| Maladie vasculaire périphérique | Bêta-bloquants | Claudication intermittente |
| Insuffisance rénale | Aminosides, AINS, produits de contraste | Insuffisance rénale aiguë |

- Plusieurs médecins :

Avoir de nombreux médecins peut aboutir à des soins non coordonnés et à une polymédication. La consultation entre médecins chaque fois que l'un d'entre eux voit un malade commun est difficile. Par conséquent, le traitement est fréquemment changé sans l'aval des autres médecins du malade, augmentant ainsi le risque de complications iatrogènes. De cette problématique notamment a découlé la réforme de l'assurance maladie et la notion de médecin traitant référant qui doit être consulté avant toute consultation chez le spécialiste.

- Polymédication et emploi inapproprié de médicaments : (13,30,40,35)

63% des patients consomment entre 5 et 7 médicaments par jour et 33% d'entre eux en consomment plus de 10 par jour.

Prendre plusieurs médicaments simultanément et avoir plusieurs maladies chroniques augmente nettement le risque d'interactions indésirables entre médicaments ou entre médicament et maladie. Le risque de telles interactions est particulièrement élevé chez les patients sous-alimentés ou ayant une insuffisance rénale. En outre, certains médicaments provoquent un risque particulièrement élevé de réactions secondaires chez le sujet âgé.

Une grande majorité de patients traités reçoivent une prescription potentiellement inappropriée (54.7%) qui concerne le dosage, la durée de traitement ou le médicament lui-même (15.8%). Les spécialités les plus fréquemment prescrites dans ce contexte agissent sur le système nerveux central telles que les anticholinergiques, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, et benzodiazépines. Le principal facteur prédisposant à ce risque de prescription inadéquate est le nombre de médicaments délivrés, la plupart des patients étant « poly médicamenteux » (prescription de 5 médicaments ou plus ou la prescription de 3 classes thérapeutiques ou plus chez une même personne). Mais l'âge du patient ainsi que le niveau cognitif et l'index de comorbidité de Charlson sont aussi corrélés au risque de prescription potentiellement inappropriée.

Le Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) représente une estimation du risque de décès attribuable à une maladie, un antécédent, un diagnostic. Il contient 17 catégories de comorbidités, définies en utilisant des codes diagnostiques. Chaque catégorie a une pondération associée basée sur le risque de mortalité après un an. L'indice total de comorbidité reflète la vraisemblance cumulative d'une mortalité après un an : plus l'indice est élevé, plus le risque de la comorbidité est grave. (9) [Annexe](#)

Tableau 10: Les facteurs impliqués dans la polymédication (23)

| Facteurs liés au médecin | Facteurs liés au patient |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - présumer que le patient attend une ordonnance - prescrire un médicament sans évaluation clinique complète - traiter une pathologie sans se fixer d'objectif - donner des instructions ou informations incomplètes au patient - négliger la révision périodique de la liste de médicaments - posséder des connaissances insuffisantes en pharmacologie gériatrique - omettre de simplifier la médication quand c'est possible | <ul style="list-style-type: none"> - réclamer une ordonnance au moment de la visite - donner une liste incomplète de médicaments utilisés - ne pas rapporter certains symptômes liés à la prise de médicaments - utiliser des ordonnances renouvelables pour une période prolongée - accumuler les médicaments non consommés - avoir recours à différentes pharmacies et plusieurs médecins - emprunter les médicaments d'autres membres de la famille - consommer des médicaments sans ordonnance |

- Automédication :

Elle est fréquente chez le sujet âgé mais son chiffrage est très aléatoire car il repose sur la déclaration plus ou moins spontanée du patient.

QUENEAU P. (34) sépare deux types d'automédication : l'automédication peu dangereuse, avec des produits conçus pour cet usage ou conseillés par le pharmacien et l'automédication dangereuse par recours à la pharmacie familiale ou aux conseils de l'entourage.

Selon l'enquête santé et protection sociale (ESPS) du CreDES en 2000 (12), en un mois, 8,6% des personnes âgées de plus de 65 ans achètent un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments achetés par les personnes âgées le sont sans ordonnance. Ainsi, alors que le taux de consommateurs de spécialités prescrites augmente avec l'âge, l'automédication a tendance à décroître. Le taux de consommateurs de spécialités pharmaceutiques délivrées sans ordonnance passe de 9,3% pour les personnes âgées de 65 à 74 ans à 7,5% pour les 75-84 ans et 6,5% pour les plus de 85 ans.

BAYADA J.M. et coll (4) trouve un taux de 26% alors que l'étude de *FANELLO S. (13)* montre un taux d'automédication de 36% dont 60% de laxatifs, 26% d'antalgiques et 7% d'antitussifs et des somnifères.

Cette automédication doit systématiquement être recherchée et le patient informé des risques auxquels il s'expose.

Manque d'essais cliniques chez la personne âgée (8)

La plupart des médicaments de référence n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez les sujets âgés et très âgés, sains ou pathologiques. Actuellement la prescription de ces produits repose sur des données obtenues le plus souvent à partir d'études chez des volontaires sains ou des patients âgés de moins de 65 ans.

Paradoxalement, la plupart des médicaments retirés du marché l'ont été à la suite de survenue d'effets indésirables chez des personnes âgées.

Au niveau mondial, l'I.C.H. (International Conference for Harmonization) recommande d'effectuer les essais médicamenteux sur les malades représentatifs de la population à laquelle ces médicaments sont majoritairement destinés. L'attention doit être portée sur les hypnotiques, antihypertenseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, antalgiques et antidiabétiques.

Les données gériatriques sont nécessaires et doivent être différenciées des extrapolations des données issues des essais cliniques effectués chez des populations plus jeunes. Les fourchettes de doses en aigu et à long terme, la dose de charge, les effets secondaires possibles, les risques d'accumulation, les risques d'interaction médicamenteuse ; toutes ces données nécessitent des réponses basées sur de « vrais essais ».

Mauvaise observance et mauvaise connaissance du traitement

Les erreurs d'observance concerneraient 40 à 60% des personnes âgées en raison essentiellement de leur polymédication (11). Un mauvais suivi du traitement médicamenteux peut s'expliquer par :

- une ordonnance longue et complexe source de tri ou d'erreur,
- des ordonnances multiples,
- un traitement mal expliqué au patient ou mal compris,
- une inadaptation des formes galéniques,
- l'existence de troubles des fonctions cognitives,
- un coût élevé, un isolement social rendant difficile l'accès à la thérapeutique...

MEDICAMENTS A HAUT RISQUE CHEZ LE SUJET AGE

Certaines catégories de médicaments présentent des risques particuliers chez le sujet âgé : les diurétiques, antihypertenseurs, antiarythmiques, antiparkinsoniens, anticoagulants, psychotropes, hypoglycémifiants, antalgiques ; par ordre de fréquence des risques. (27)

Les diurétiques :

Quand des doses inférieures de diurétiques thiazidiques peuvent contrôler l'HTA, il y a donc moins de risques d'hypokaliémie et d'hyperglycémie. Ainsi, les suppléments de potassium ou les diurétiques épargneurs de potassium peuvent être moins souvent nécessaires.

Les antihypertenseurs :

Le traitement de l'HTA est efficace chez le sujet âgé. Les différentes classes d'antihypertenseurs ont une efficacité comparable. S'ils sont bien tolérés, les diurétiques sont prescrits en première intention.

Les inhibiteurs calciques type dihydropyridine à longue durée d'action sont également efficaces sur la réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire. Par contre les dihydropyridines à courte durée d'action sont à proscrire. En ce qui concerne les bêta-bloquants, ils sont à éviter.

Les antiarythmiques :

Ils ont les mêmes indications et la même efficacité chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Cependant, du fait de leur pharmacocinétique altérée, la dose de certains doit être réduite chez le patient âgé. De plus, le risque important d'effets secondaires de certains médicaments augmente avec l'âge. La clairance de la digoxine diminue de moitié chez les personnes âgées avec une créatininémie normale : les doses d'entretien doivent donc être minimales au départ et ajustées en fonction de la digoxinémie.

Les antiparkinsoniens :

La clairance de la lévodopa est réduite chez les personnes âgées, qui sont plus sensibles à l'hypotension orthostatique et à la confusion. Les doses initiales de lévodopa doivent donc être minimales et étroitement surveillées ainsi que la recherche d'effets secondaires. L'emploi initial d'agonistes dopaminergiques est approuvé par les neurologues afin d'éviter les effets secondaires de la lévodopa à plus ou moins long terme.

Les anticoagulants :

Le vieillissement ne change pas la pharmacocinétique de la warfarine mais peut augmenter la sensibilité à son effet anticoagulant (TP et INR augmentés). Les patients âgés ont généralement besoin de doses de charges et d'entretien moindre. Si la thérapeutique doit être arrêtée, le retour à un état de coagulation normale peut être plus lent chez le sujet âgé que chez le jeune.

Les psychotropes :

Lorsqu'un antipsychotique est utilisé chez le sujet âgé, la dose de charge doit représenter environ un quart de la dose habituelle adulte et être augmentée progressivement. Le risque de dysfonctionnement extrapyramidal est moindre avec les nouveaux antipsychotiques atypiques. L'emploi d'anxiolytiques et d'hypnotiques est problématique. Les causes traitables d'insomnies doivent être recherchées et traitées avant d'utiliser des hypnotiques. Les benzodiazépines à utiliser pour induire une sédation doivent être celles à courte durée d'action ; les BZD à longue durée d'action doivent être évitées en raison du risque d'accumulation et donc de toxicité (sommolence, altération de la mémoire, diminution de l'équilibre). Les antidépresseurs à utiliser sont les IRS qui sont aussi efficaces que les ATC mais qui produisent moins d'intoxications et notamment en cas de sur-dosage.

Les hypoglycémiants :

Les sulfonylurées sont efficaces chez le patient âgé et bien tolérés. La metformine est excrétée par les reins donc elle doit être utilisée avec précaution en regard de la clairance de la créatinine. Les thiazolidinediones ne sont pas contre-indiquées chez les personnes âgées mais leur utilisation est limitée par les contre-indications (insuffisance cardiaque surtout) et les effets indésirables notamment l'hépatotoxicité de ces médicaments.

Les antalgiques et AINS :

Les AINS font partie des médicaments les plus largement prescrits et sont pour certains disponibles sans prescription. Le risque d'ulcération digestive et d'hémorragie digestive est plus important en début de traitement que lorsque la dose est augmentée. L'ibuprofène ainsi que le diclofénac sont moins susceptibles de provoquer de telles complications. Le vieillissement ne semble pas augmenter le risque d'effets secondaires digestifs mais lorsque qu'ils surviennent, ils augmentent morbidité et mortalité chez le sujet âgé. Les AINS doivent être utilisés à la dose minimale efficace.

Tableau 11: Médicaments à haut risque chez la personne âgée (27)

| Classe | Médicament | Commentaire |
|-------------------------------------|--|--|
| Antalgiques | Indométacine | Le plus d'effets secondaires sur le SNC (parmi les AINS) donc à éviter |
| | Phénylbutazone | Graves effets secondaires hématologiques donc à proscrire |
| | Propoxyphène et associations | Peu d'avantages analgésiques par rapport au paracétamol mais a les effets secondaires des autres opiacés |
| Antidépresseurs | Amitriptyline Doxépine Imipramine | Propriétés anticholinergiques et sédatives donc pas ATD de choix |
| Antihistaminiques | Bromophéniramine, Chlorphnamine Cyproheptadine, Triprololodine, Dexchlorphéniramine Diphenhydramine Hydroxyzine, Prométazine | Puissantes propriétés anticholinergiques |
| Médicaments cardiovasculaires | Digoxine | Clairance rénale diminuée donc adaptation de posologie |
| | Dipyridamole | Risque d'hypotension orthostatique important donc à éviter |
| | Méthildopa | Risque de bradycardie et aggrave une dépression donc à éviter |
| | Résérpine | Nombreux risques (hypotension orthostatique, dysfonctionnement érectile, sédation, dépression) donc à éviter |
| | Ticlopidine | Plus toxique que l'aspirine donc uniquement en troisième choix après le clopidogrel |
| Antispasmodiques gastro-intestinaux | Alcaloïdes de la belladone Clidinium/chlordiazépoxyde | Très anticholinergiques et généralement toxiques chez la personne âgée donc à éviter |
| Myorelaxants | Méthocarbamol Oxybutine | Mal tolérés sédation, asthénie donc à proscrire si possible |
| Sédatifs - Hypnotiques | Benzodiazépines | Sensibilité augmentée donc diminuer les doses Donner une BZD à action courte si nécessaire |
| | Chlordiazépoxyde | Longue demi-vie donc sédation prolongée et augmentation du risque de chutes donc à éviter |
| | Diphenhydramine | Anticholinergique puissant donc à proscrire |
| | Méprobamate | Fortement addictif et sédatif donc à éviter |

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ LE SUJET AGE

Les interactions médicamenteuses rencontrées chez le sujet âgé ne sont pas différentes de celles rencontrées chez le sujet jeune. En outre, elles sont plus fréquentes en gériatrie.

Parmi les interactions les plus rencontrées chez la personne âgée (27) :

- l'association de plusieurs médicaments anti-hypertenseurs (risque d'hypotension orthostatique, d'insuffisance rénale) ou d'un antihypertenseur et d'un dérivé nitré (risque majeur d'hypotension orthostatique),
- l'association d'AINS et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de diurétiques (insuffisance rénale grave chez le sujet âgé),
- l'association de diurétiques hypokaliémiants ou d'antiarythmiques avec des laxatifs souvent pris en automédication (risque accru de déplétion potassique sévère avec trouble du rythme cardiaque),
- l'association de plusieurs psychotropes ou de psychotropes et d'anti-hypertenseurs (risque de chute),
- l'association d'AVK et d'AINS (accidents hémorragiques),
- l'association de médicaments hyperkaliémiants entre eux.

Tableau 13: Interactions cliniquement importantes chez la personne âgée (27)

| Médicament | Interaction médicamenteuse | Mécanisme | Effet |
|--|--|---|--|
| Interactions pharmacodynamiques | | | |
| Albutérol | Bêta-bloquants | Blocage compétitif des récepteurs bêta | Diminution de la réponse aux broncho-dilatateurs |
| Aspirine | Warfarine | Effets sur la fonction plaquettaire, la coagulation et l'intégrité de la muqueuse | Hémorragie gastro-intestinale |
| Bêta-bloquants | Digoxine, diltiazem, vérapamil | Effets sur la conduction cardiaque | Bradycardie, bloc cardiaque |
| Digoxine | Diurétiques | Hypokaliémie | Intoxication digitalique |
| Diurétiques | IEC, alpha-bloquants, lévodopa, phénothiazines, ATC, vasodilatateurs | Hypotension orthostatique | Chutes, faiblesse, syncope |
| | AINS | Perfusion rénale réduite | Insuffisance rénale |

| Médicament | Interaction médicamenteuse | Mécanisme | Effet |
|--|----------------------------|-----------|-------|
| Interactions pharmacocinétiques | | | |

| | | | |
|----------------------------|--|---|---|
| Ciprofloxacine | Sucralfate | Réduction de l'absorption | Diminution de la réponse à l'antibiothérapie |
| Digoxine | Amiodarone, diltiazem, quinidine, vérapamil | Clairance rénale ou extra-rénale diminuée | Intoxication digitalique |
| | Anti-acides, cholestyramine | Absorption diminuée | Diminution de l'effet de la digoxine |
| Méthotrexate | Pénicillines, probénécide, salicylate, autres acides organiques | Diminution de la sécrétion tubulaire rénale active | Intoxication par le méthotrexate |
| La plupart des médicaments | Anticholinergiques | Diminution de la vitesse de vidange gastrique | Diminution de l'absorption des médicaments |
| | Métoclopramide | Diminution de la vitesse de vidange gastrique | Augmentation de l'absorption des médicaments |
| Phénytoïne | Barbituriques, rifampicine | Induction du métabolisme médicamenteux | Perte du contrôle des convulsions |
| Théophylline | Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, tabagisme | Induction du métabolisme médicamenteux | Augmentation de la dyspnée |
| | Cimétidine, ciprofloxacine, disulfiram, énoxacine, érythromycine | Induction du métabolisme médicamenteux | Intoxication par la théophylline |
| Warfarine | Aspirine, furosémide | Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques. | Augmentation possible de l'effet anticoagulant. |
| | Barbituriques, carbamazépine, rifampicine | Induction du métabolisme médicamenteux. | Diminution de l'anti-coagulation. |
| | Cimétidine, métrodinazole, oméprazole, triméthoprime, amiodarone | Inhibition du métabolisme médicamenteux. | Augmentation de l'anti-coagulation, hémorragie. |

La population vieillit et est de plus en plus médicalisée. D'où une iatrogénie médicamenteuse de plus en plus dévastatrice. En 2010, les personnes âgées de plus de 60 ans devraient représenter près de 23% de la population, 27% en 2020 et près de 34% en 2050. Ces chiffres mettent en évidence les enjeux en terme de santé publique.

Les pathologies spécifiquement liées à l'avancée de l'âge sont nombreuses ; sans compter les pathologies chroniques qui se sont développées avec le temps (maladies cardiovasculaires, métaboliques...).

Les polymédications sont-elles aussi peu évitables que le sont les polyopathologies ? Par le biais de notre étude nous allons tenter de dresser un aperçu qualitatif et quantitatif des prescriptions chez les personnes âgées.

CHAPITRE II :

ENQUETE ET

COMPARAISONS

CHAPITRE II : ENQUETE ET COMPARAISONS

La prise en charge thérapeutique du sujet âgé doit inclure un examen attentif des traitements qui accompagnent ces patients lors de leur admission dans des services hospitaliers.

1. OBJECTIF DE L'ETUDE

Ce travail a pour but une analyse quantitative et qualitative des traitements prescrits antérieurement pour les patients admis dans un service de soins de suite et de réadaptation.

2. MATERIEL ET METHODE

Une enquête épidémiologique descriptive rétrospective s'est déroulée de janvier à mai 2004 dans le service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) de l'Hôpital Saint-Jacques à Nantes. Toute personne de 65 ans ou plus est incluse. Sont exclues les personnes sorties contre avis médical et les personnes décédées avant leur sortie du service.

Le questionnaire [annexe](#) comporte plusieurs rubriques :

- l'identification du patient,
- le motif de l'hospitalisation,
- la durée d'hospitalisation,
- les informations biologiques concernant le patient (étude de la fonction rénale par la clairance de la créatinine, étude de l'état nutritionnel par l'albuminémie),
- les données relatives au traitement du patient à l'entrée dans le service notées dans le dossier médical (noms commerciaux des spécialités, classes thérapeutiques, polymédication ou non) et à la sortie du service (noms commerciaux des spécialités, classes thérapeutiques, polymédication ou non).

Les données (ordonnances) ont été analysées à l'aide de la banque de données Thériaque puis les interactions médicamenteuses ont été classées en :

- contre-indication formelle,
- association déconseillée et,
- précaution d'emploi.

L'analyse statistique réalisée par le logiciel de statistique SPSS apporte des résultats exprimés en pourcentage ou moyenne+/- écart-type. Le test de Chi2 a été utilisé pour comparer les pourcentages observés. Les différences sont qualifiées de significatives quand $p < 0,05$. Les calculs des moyennes et écarts-types sont réalisés à l'aide du logiciel Excel de Microsoft. Les tests d'analyse de Chi2 sont réalisés à l'aide du logiciel Epi Info.

3. RESULTATS

Caractéristiques des patients

3.1.1. Sexe, âge, durée du séjour, motif d'hospitalisation

Cent dix huit personnes ont été incluses dans l'étude.

L'échantillon de patients dont le dossier a été analysé se composait essentiellement de femmes (85%).

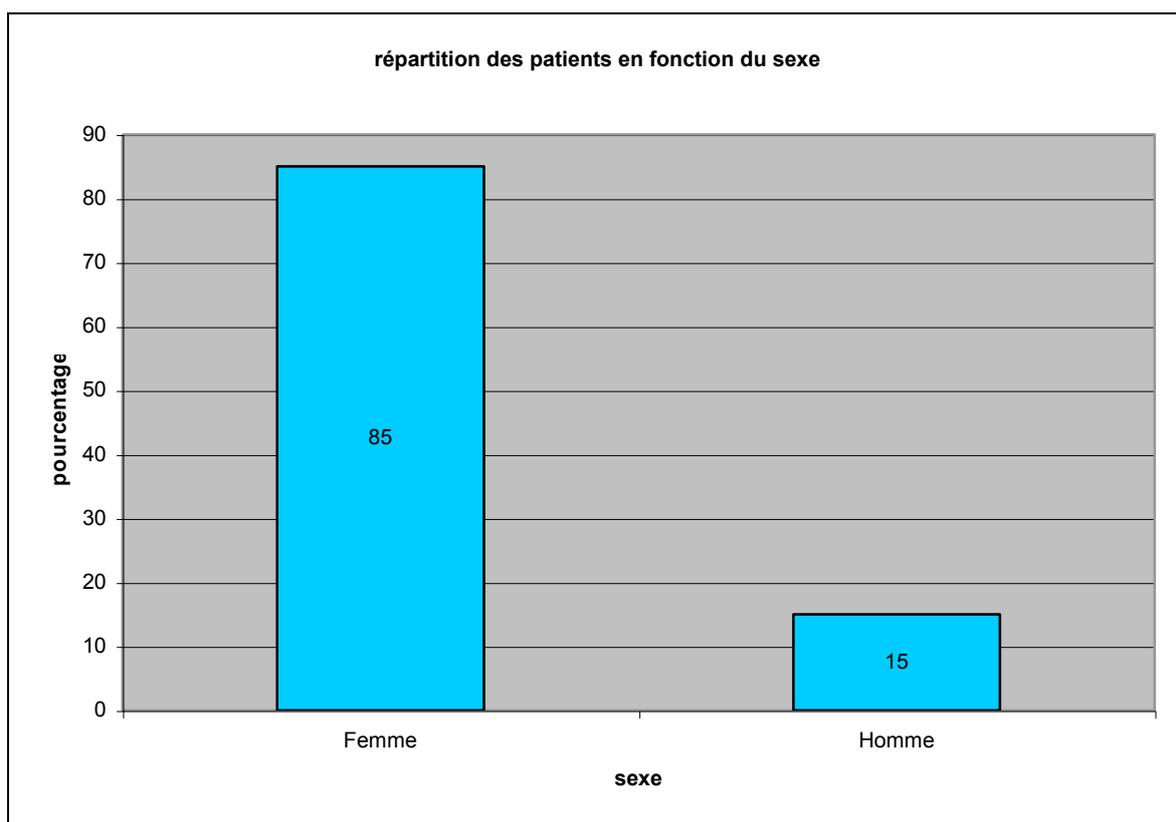


Figure 1 : Répartition homme/femme

L'âge moyen des patients était de **80,2 ans** (écart-type : 6,6 ans, médiane : 80 ans, minimum : 65 ans, maximum : 98 ans).

Leur durée de séjour moyenne était de **39,7 jours** (écart-type : 23,7 jours, médiane : 34 jours, minimum : 7 jours, maximum : 147 jours).

Il s'agit de patients hospitalisés pour des fractures diverses (22%), une prothèse totale de la hanche (14%), une chute sans trauma (14%), une rééducation marche (8%), une rééducation post AVC (7%), mais aussi pour d'autres motifs variés.

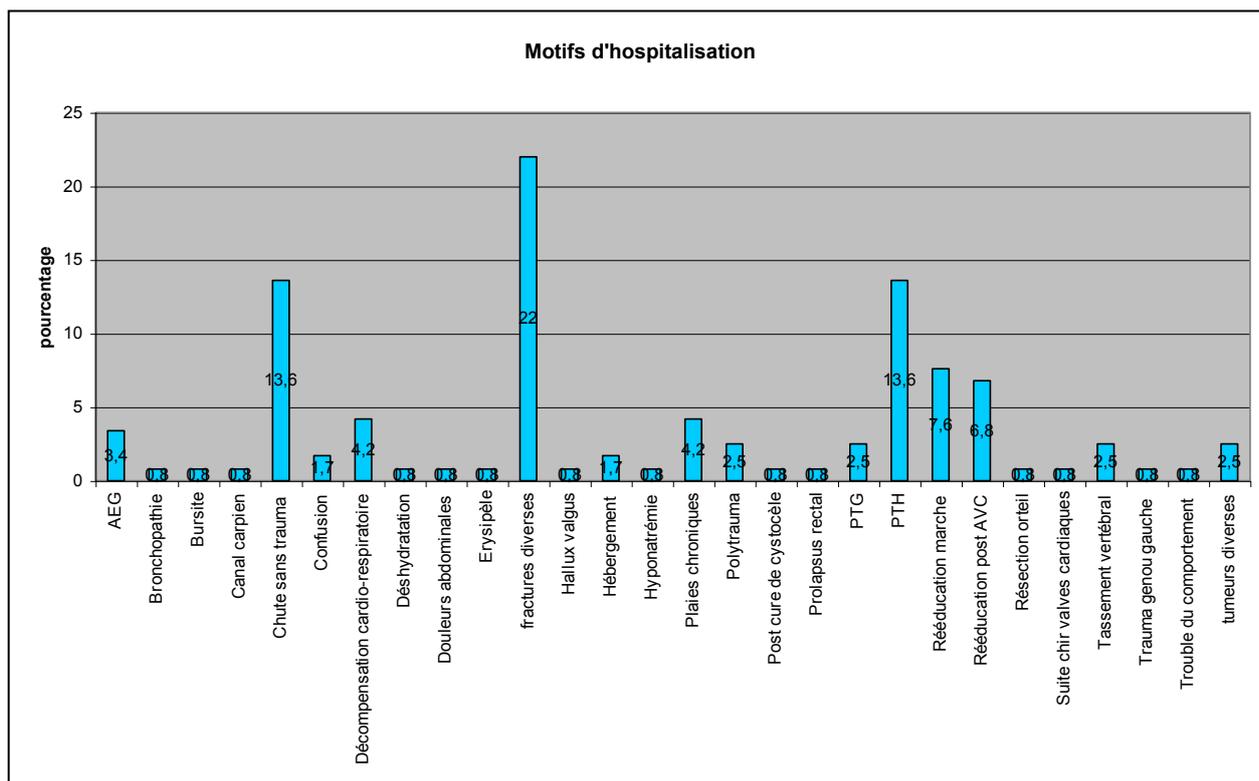


Figure 2 :Motifs d'hospitalisation

Tableau 14 : Motif d'hospitalisation

| | Effectifs (Pourcentage) | | Effectifs (Pourcentage) |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| AEG | 4 (3,4%) | Polytrauma | 3 (2,5%) |
| Bronchopathie | 1 (0,8%) | Post cure de cystocèle | 1 (0,8%) |
| Bursite (GO) | 1 (0,8%) | Prolapsus rectal | 1 (0,8%) |
| Canal carpien | 1 (0,8%) | PTG | 3 (2,5%) |
| Chute sans trauma | 16 (13,6%) | PTH | 16 (13,6%) |
| Confusion | 2 (1,7%) | Rééducation marche | 9 (7,6%) |
| Décompensation cardio-respiratoire | 5 (4,2%) | Rééducation post AVC | 8 (6,8%) |
| Déshydratation | 1 (0,8%) | Réséction orteil | 1 (0,8%) |
| Douleurs abdominales | 1 (0,8%) | Suite chirurgie valves cardiaques | 1 (0,8%) |
| Erysipèle | 1 (0,8%) | Tassement vertébral | 3 (2,5%) |
| Fractures diverses | 26 (22,0%) | Trauma genou gauche | 1 (0,8%) |
| Hallux valgus | 1 (0,8%) | Trouble du comportement | 1 (0,8%) |
| Hébergement | 2 (1,7%) | Tumeur gynéco | 1 (0,8%) |
| Hyponatrémie | 1 (0,8%) | Tumeur hépatique | 1 (0,8%) |
| Plaies chroniques | 5 (4,2%) | Tumeur ORL | 1 (0,8%) |
| | | TOTAL | 118 (100%) |

3.1.2. Fonction rénale, état nutritionnel

Pour 66% des patients (n=77), la clairance de la créatinine a été notée. Pour 92% (n=108) des patients, le poids a été noté.

Pour 86% des patients (n=102), une évaluation de la dénutrition a été réalisée. Parmi ces 102 patients, 58% (n=59) sont dénutris.

Traitements à l'entrée dans le service

Nombre de médicaments

La majorité des patients (72%) avaient entre 5 et 10 médicaments à l'entrée. 13% avaient moins de 5 médicaments et 15% en avaient plus de 10.

La médiane du nombre de médicaments à l'entrée dans le service est de **7,3 +/- 2,7**.

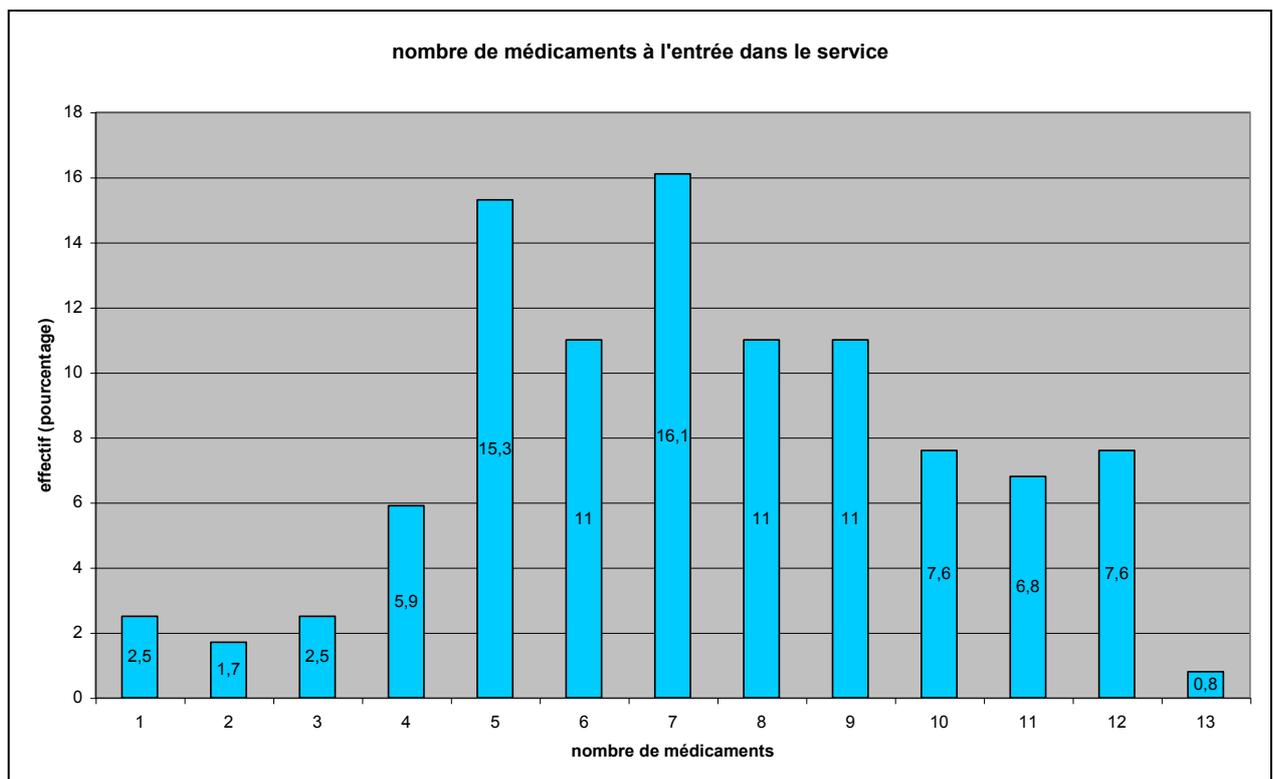


Figure 3 : Nombre de médicaments à l'entrée dans le service

3.2.2. Analyse des traitements

Le pourcentage d'interactions retrouvées à l'entrée dans le service concerne 39,8% des prescriptions donc des patients.

- Contre-indications

A l'entrée dans le service, il y avait **2 contre-indications** pour 2 patients différents. Il s'agissait de 2 contre-indications de type risque d'hyperkaliémie.

En effet, les médicaments impliqués pour les deux patients sont un diurétique épargneur de potassium (Aldactone®) et un sel de potassium (Diffu-K® et Kaléorid®). Il faut noter cependant la présence dans les prescriptions d'un diurétique hypokaliémiant (Lasilix®).

- Les associations déconseillées

A l'entrée dans le service, il y avait **17 associations déconseillées**, qui concernaient 14 patients ; en effet, 3 patients avaient 2 associations déconseillées à eux seuls.

Tableau 15 : Les types d'associations déconseillées à l'entrée dans le service

| Types d'associations déconseillées à l'entrée | Effectif (Pourcentage) |
|---|---------------------------|
| Risque de bradycardie | 1 (5,9%) |
| Effet antagoniste | 1 (5,9%) |
| Effet arythmogène | 1 (5,9%) |
| Risque d'hémorragie | 1 (5,9%) |
| Risque d'hyperkaliémie | 9 (52,9%) |
| Risque d'hypotension brutale | 1 (5,9%) |
| Potentialisation | 1 (5,9%) |
| Risque de trouble de conduction | 2 (11,8%) |
| TOTAL | 17 (100,0%) |

Plus de la moitié des associations déconseillées concernaient un risque d'hyperkaliémie.

- Les associations nécessitant des précautions d'emploi

Chez 74 patients, il n'y a pas d'association nécessitant des précautions d'emploi, chez 26 patients, il y a une telle association, chez 13 patients, il y a 2 telles associations.

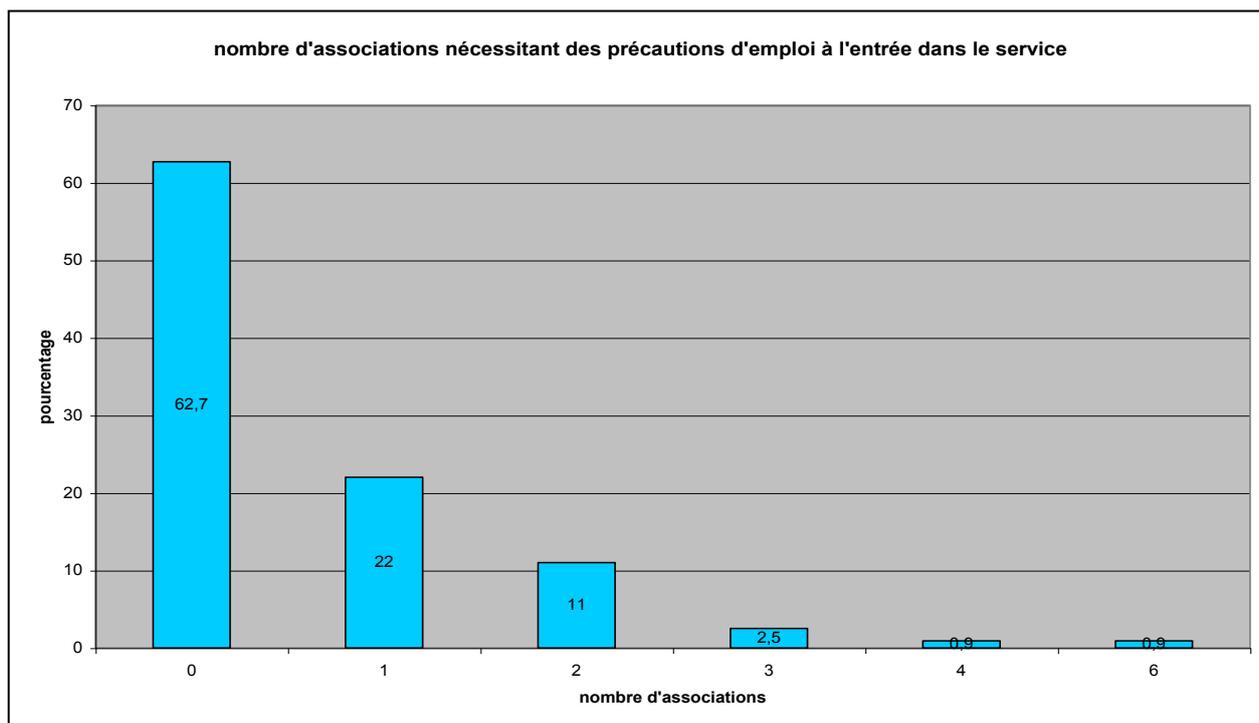


Figure 4 : Nombre d'associations nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée dans le service

27% des associations nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée dans le service sont de type risque d'hypotension brutale, 18% de type risque d'hémorragie, 13% de type torsade de pointe et 11% de type risque d'hypoglycémie.

Tableau 16 : Les associations nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée dans le service

| Associations nécessitant précautions d'emploi à l'entrée dans le service | Effectif (Pourcentage) |
|--|------------------------|
| Risque de bradycardie | 3 (4,2%) |
| Risque de convulsions | 2 (2,8%) |
| Effet antagoniste | 1 (1,4%) |
| Effet arythmogène | 3 (4,2%) |
| Risque d'hémorragie | 13 (18,3%) |
| Risque d'hypoglycémie | 8 (11,3%) |
| Risque d'hypokaliémie | 6 (8,5%) |
| Risque d'hypotension brutale | 19 (26,8%) |
| Induction enzymatique | 1 (1,4%) |
| Risque d'insuffisance rénale | 1 (1,4%) |
| Risque de masquage des signes d'hypoglycémie | 1 (1,4%) |
| Potentialisation | 3 (4,2%) |
| Risque de syndrome sérotoninergique | 1 (1,4%) |
| Torsade de pointe | 9 (12,7%) |
| TOTAL | 71 (100,0%) |

En résumé, pour 71 patients (60,2%), il n'y a ni contre-indication, ni associations déconseillées, ni associations nécessitant des précautions d'emploi.

Traitements à la sortie du service

3.3.1. Nombre de médicaments

La médiane du nombre de médicaments à la sortie du service est de **7,0 +/- 2,9**. La majorité des patients (66%) avaient entre 5 et 10 médicaments à la sortie du service. 19% avaient moins de 5 médicaments et 15% en avaient plus de 10.

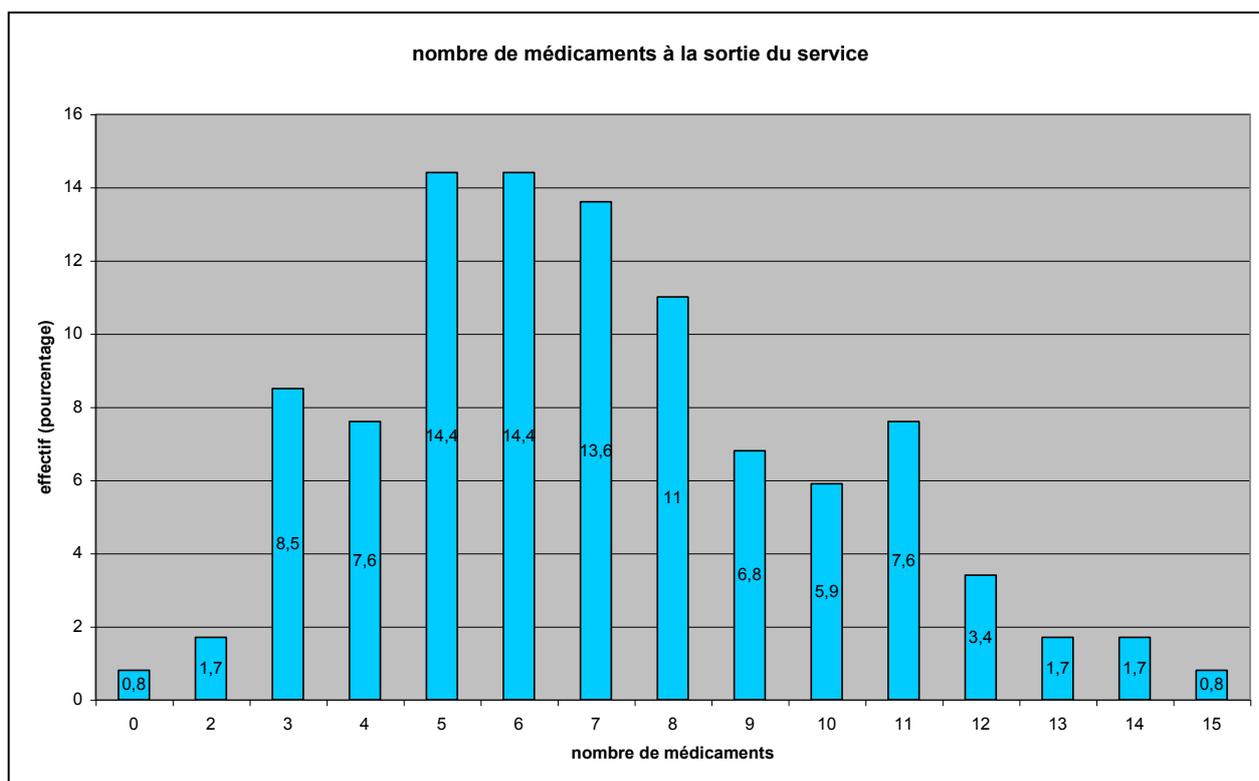


Figure 5 : Nombre de médicaments à la sortie du service

3.3.2. Analyse des traitements

Le pourcentage d'interactions retrouvées à la sortie du service concerne 36,4% des prescriptions donc des patients (contre 39,8% à l'entrée dans le service).

- Contre-indications

A la sortie du service, il y avait **3 contre-indications** pour 3 patients différents. Il s'agissait de 3 contre-indications de type risque d'hyperkaliémie (dont 2 pour les mêmes patients que les 2 à l'entrée du service).

En effet pour ces deux patients, on retrouve dans les prescriptions de sortie le diurétique épargneur de potassium associé à un sel de potassium ; il faut noter cependant que pour un des deux patients les associations déconseillées associées à l'usage de ces médicaments sont supprimées à la sortie du service. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Coversyl®) prescrit à l'entrée est supprimé de la prescription de sortie. Pour ces deux patients le diurétique hypokaliémiant (Lasilix®) reste prescrit ce qui laisse penser que le bilan potassique a été réévaluer pendant l'hospitalisation.

En ce qui concerne le troisième patient, la prescription à l'entrée dans le service ne présentait pas de contre-indication. Pour ce patient, à la sortie du service on retrouve une prescription contenant une contre-indication : diurétique épargneur de potassium (Aldactazine®) et un sel de potassium (Diffu-K®) associés. De plus, un diurétique hypokaliémiant était prescrit à l'entrée dans le service mais n'est pas retrouvé dans la prescription de sortie du service.

- Associations déconseillées

A la sortie du service, il y avait **16 associations déconseillées** qui concernaient 14 patients (contre 17 à l'entrée pour le même nombre de patients); en effet, 2 patients avaient à eux seuls 2 associations déconseillées.

Tableau 17 : Les associations déconseillées à la sortie du service

| Types d'associations déconseillées à la sortie | Effectif (Pourcentage) |
|--|---------------------------|
| Risque de bradycardie | 1 (6,3%) |
| Risque d'hémorragie | 2 (12,5%) |
| Risque d'hyperkaliémie | 10 (62,5%) |
| Surdosage | 1 (6,3%) |
| Risque de trouble de conduction | 2 (12,5%) |
| TOTAL | 16 (100,0%) |

62% des associations déconseillées concernaient un risque d'hyperkaliémie.

Par rapport à l'entrée dans le service, quelques types d'associations déconseillées ont disparu : l'effet antagoniste, l'effet arythmogène, le risque d'hypotension brutale, la potentialisation ; mais le surdosage est apparu, ainsi qu'une autre association pouvant provoquer hémorragie et une autre hyperkaliémie.

- Précautions d'emploi

Chez 77 patients, il n'y a pas d'associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service ; chez 23 patients, il y a une telle association ; chez 9 patients il y a 2 telles associations.

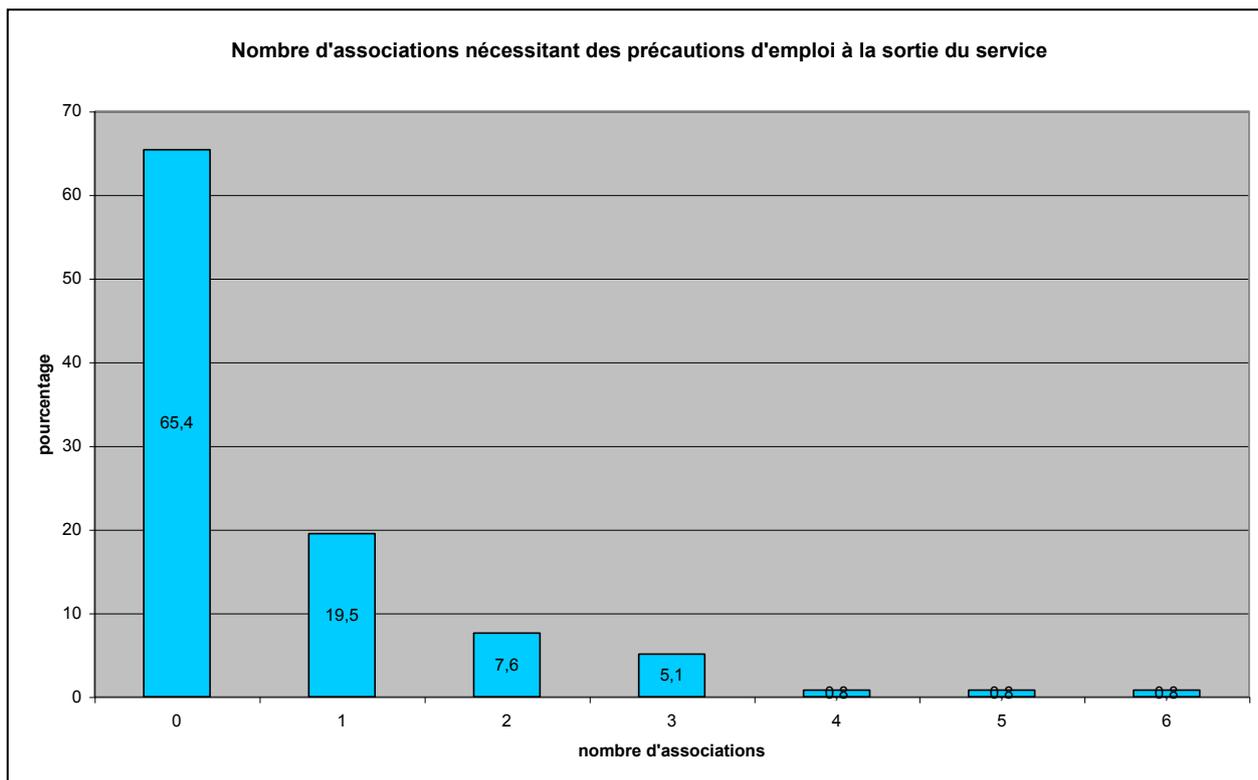


Figure 6 : Nombre d'associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service

30% des associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service sont de type hypotension brutale, 20% de type hémorragie, 14% de type torsade de pointe.

Tableau 18 : Les associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service

| Associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service | Effectif (Pourcentage) |
|--|------------------------|
| Risque de bradycardie | 5 (6,8%) |
| Risque de convulsions | 2 (2,7%) |
| Effet antagoniste | 1 (1,4%) |
| Effet arythmogène | 4 (5,4%) |
| Risque d'hémorragie | 15 (20,3%) |
| Risque d'hypoglycémie | 6 (8,1%) |
| Risque d'hypokaliémie | 5 (6,8%) |
| Risque d'hypotension brutale | 22 (29,7%) |
| Induction enzymatique | 1 (1,4%) |
| Potentialisation | 3 (4,1%) |
| Torsade de pointe | 10 (13,5%) |
| TOTAL | 74 (100,0%) |

En résumé, pour 75 patients (63,6%), il n'y a ni contre-indication, ni association déconseillée, ni association nécessitant des précautions d'emploi, à la sortie du service.

Comparaison entre l'entrée et la sortie

A l'entrée dans le service, 72% des patients prenaient entre 5 et 10 médicaments par jour contre 66% à la sortie.

Le nombre moyen de médicaments retrouvés à l'entrée est de **7,3 +/- 2,7**.

Le nombre moyen de médicaments retrouvés à la sortie est de **7,0 +/- 2,9**.

(Test de Mac Nemar=Chi2 apparié)

| Facteur | A l'entrée (N=118) | | A la sortie (N=118) | | p |
|--|-----------------------|-------|------------------------|-------|----|
| | Effectif | % | Effectif | % | |
| Contre-indication | 2 | 1,7% | 3 | 2,5% | NS |
| Association déconseillée | 14 | 11,9% | 14 | 11,9% | NS |
| Association nécessitant des précautions d'emploi | 44 | 37,3% | 41 | 34,7% | NS |

Le test T de Student pour échantillons appariés est non significatif, il indique donc **qu'il n'y a pas de différence entre le nombre de médicaments à la sortie et le nombre de médicaments à l'entrée.**

L'analyse des prescriptions a permis d'identifier :

- 2 contre-indications formelles à l'entrée dans le service et 3 à la sortie du service,
- 14 associations déconseillées à l'entrée comme à la sortie du service,
- 44 interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée contre 41 à la sortie du service.

En dessous du nombre de 5 médicaments à l'entrée du patient dans le service, le patient ressortira en moyenne avec un nombre de médicaments supérieur.

Lorsque le patient avait 6 médicaments à son entrée, il aura en moyenne 6 médicaments à sa sortie.

Il y a par ailleurs une forte corrélation entre le nombre de médicaments à la sortie et le nombre de médicaments à l'entrée (coefficient de corrélation de Pearson = 0,688) ; ceci indique que **le nombre de médicaments à la sortie est très lié au nombre de médicaments à l'entrée.**

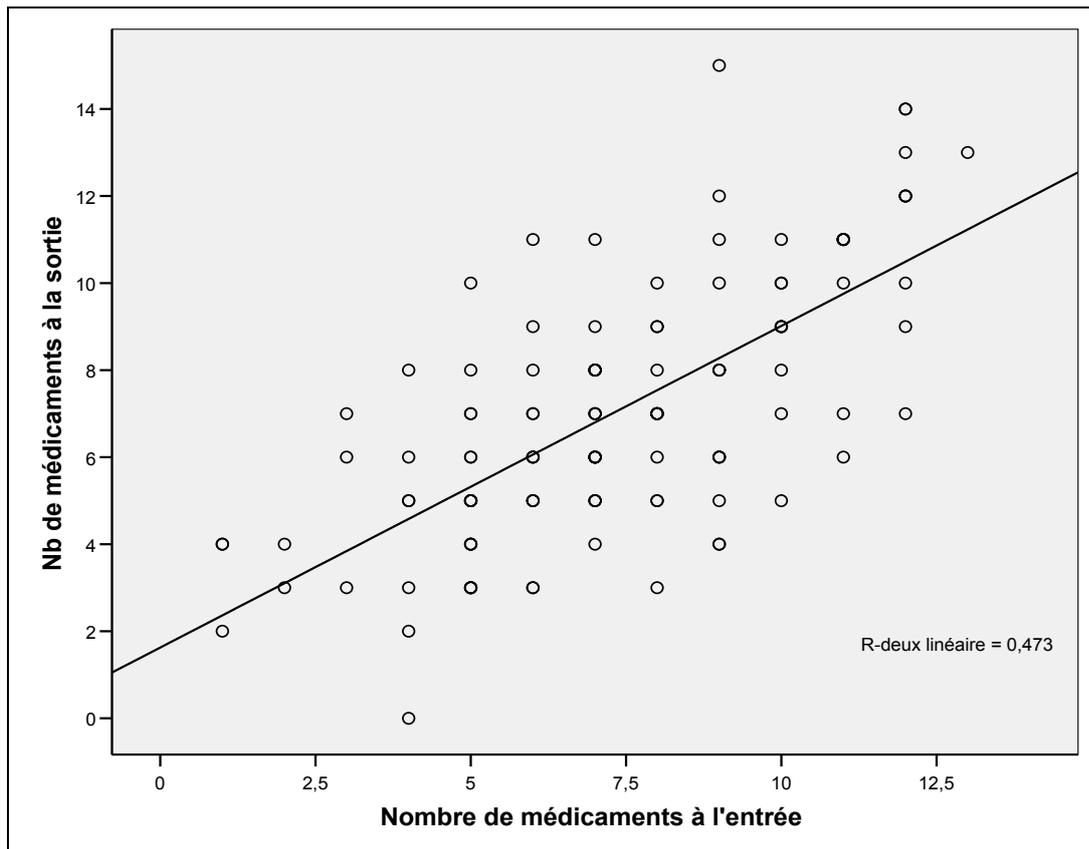


Figure 7 : Corrélation entre le nombre de médicaments à l'entrée et à la sortie

La droite de régression linéaire a pour équation : $\text{nb Sortie} = 0,739 * \text{nb entrée} + 1,626$

Coefficient d'explication multiple $R^2 = 0,477 \rightarrow 47,7\%$ de la variation du nombre de médicaments à la sortie est expliqué par le nombre de médicaments à l'entrée.

Tableau 19 : Nombre de médicaments à la sortie du service calculé grâce à la droite de régression

| Nombre de médicaments à l'entrée | Moyenne du nombre de médicaments à la sortie (calculé grâce à la droite de régression) |
|----------------------------------|--|
| 1 | 2,4 |
| 2 | 3 |
| 3 | 3,8 |
| 4 | 4,6 |
| 5 | 5,3 |
| 6 | 6,1 |
| 7 | 6,8 |
| 8 | 7,5 |
| 9 | 8,3 |
| 10 | 9 |
| 11 | 9,8 |
| 12 | 10,5 |
| 13 | 11,2 |

Entre l'entrée et la sortie du service, on note pour les patients une réduction de prescription d'antihistaminiques de 75%, des veinotoniques de 33%, des anti-ischémiques de 25%, des anxiolytiques de 16%.

Par ailleurs on note une augmentation de la prescription des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase de 183%, des antianémiques de 83% et des traitements de l'ostéoporose de 27%.

Tableau 20 : Classes médicamenteuses plus souvent prescrites à la sortie qu'à l'entrée

| Classe médicamenteuse | Nombre de prescriptions à l'entrée | Nombre de prescriptions à la sortie | Augmentation |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Antalgique (1) | 46 | 55 | +19,6% |
| Antianémique (fer) | 7 | 11 | +57,1% |
| Antiagrégant plaquettaires | 35 | 42 | +20,0% |
| Antianémique (folates) | 5 | 11 | +120,0% |
| Antidépresseur | 38 | 43 | +13,2% |
| Antiémétique | 5 | 8 | +60,0% |
| Antireflux | 3 | 8 | +166,7% |
| Antisécrétoire gastrique IPP | 28 | 32 | +14,3% |
| AVK | 16 | 19 | +18,7% |
| Biphosphonate | 12 | 14 | +16,7% |
| Calcitonine | 0 | 3 | |
| Calcium | 24 | 32 | +33,3% |
| Hypnotique | 23 | 28 | +21,7% |
| IEC | 18 | 21 | +16,7% |
| Inhibiteur de l'acétylcholine estérase | 6 | 17 | +183,3% |
| Sel de potassium | 15 | 18 | +20,0% |

Tableau 21 : Classes médicamenteuses plus souvent prescrites à l'entrée qu'à la sortie

| Classe médicamenteuse | Nombre de prescriptions à l'entrée | Nombre de prescriptions à la sortie | Diminution |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Antalgique (3) | 3 | 0 | -100% |
| Anti ischémique | 15 | 12 | -25,0% |
| Antibiotique | 16 | 5 | -68,8% |
| Antifongique | 5 | 2 | -60,0% |
| Antihistaminique | 4 | 1 | -75,0% |
| Anxiolytique | 43 | 36 | -16,3% |
| Bétabloquant | 25 | 21 | -16,0% |
| Cardiotonique digitalique | 8 | 6 | -25,0% |
| Corticoïde | 6 | 4 | -33,3% |
| HBPM | 62 | 5 | -91,9% |
| Inhibiteur calcique | 27 | 16 | -40,7% |
| Laxatif osmotique | 39 | 26 | -33,3% |
| Veinotonique | 6 | 4 | -33,3% |

4. DISCUSSION

Limites de l'étude

Nous n'avons pas pu disposer des bilans biologiques complets de chacun des patients ce qui décrit donc une limite de notre étude ; les vérifications de posologie ne seront donc pas étudiées. En l'absence de ces données complètes, nous n'avons pas pu déceler les non-conformités en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoalbuminémie. On peut noter aussi que les allergies éventuelles aux principes actifs ne sont pas renseignées dans les dossiers étudiés.

De plus, il aurait été intéressant de pouvoir interroger les patients sur leur niveau de connaissance de leur traitement ce qui aurait pu permettre de mettre en relation la polymédication et la connaissance du traitement par les patients.

Comparaison avec la littérature

Echantillon étudié

L'échantillon de patients dont le dossier a été analysé se composait essentiellement de femmes (85%) alors que la répartition classique retrouvée dans ce genre d'étude est « deux tiers/un tiers ». (21, 37, 32, 13)

La médiane du nombre de médicaments à l'entrée dans le service est de **7,3 +/- 2,7** alors qu'elle varie de 4,4 à 7,2 selon les différentes études (6,36, 15, 16, 25, 32).

Interactions médicamenteuses

Le pourcentage d'interactions retrouvées à l'entrée dans le service concerne 39,8% des prescriptions donc des patients, ce qui est plus faible que ce que l'on retrouve dans d'autres études (24, 32, 13).

Les médicaments les plus souvent responsables d'interactions d'après la littérature sont les diurétiques, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les anticoagulants et les cardiotoniques digitaliques. (24)

Les plus fréquents des risques engendrés à la suite de ces interactions, d'après l'étude de FANELLO S. et coll. (13), sont par ordre décroissant l'hypotension orthostatique, les atteintes du système nerveux central telles l'amnésie, la confusion, la perte de conscience, les troubles du rythme type bradycardie, le risque hémorragique ce qui corrobore notre étude.

L'étude de WILLCOX S.M. et coll. (40) de la prescription des médicaments les plus souvent donnés aux personnes âgées (digoxine, inhibiteur calcique, anti-H2, AINS, benzodiazépines, antipsychotique et antidépresseur tricyclique) révèle que les classes thérapeutiques posant le plus de problèmes en terme d'interaction et de durée de traitement sont les benzodiazépines et les AINS. Mais les diurétiques, antiarythmiques, cardiotoniques, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux et antalgiques sont aussi concernés par ce problème d'interactions médicamenteuses.

Comme le démontre l'étude de WELFRINGER M.A. et coll. (39) ces effets iatrogènes peuvent être prévenus par une démarche qualité qui vise à mettre en place un système pour prévenir les dysfonctionnements : le circuit du médicament doit alors être compris et intégré comme présenté dans notre troisième partie.

Prescriptions inappropriées

Plus le nombre de médicament augmente plus le risque de prescription inapproprié augmente comme le démontrent les études. (24, 35)

Niveau de connaissance des traitements

D'après l'étude FANELLO (13), antihypertenseurs (53%), psychotropes (51%) et médicaments à visée digestive (44%) sont les plus prescrits. Viennent ensuite par ordre décroissant les somnifères, les diurétiques, les vasodilatateurs, les anti-arythmiques, les antiagrégants, les antalgiques et les dérivés nitrés.

Les psychotropes, diurétiques et antiagrégants, très fréquemment prescrits à l'hôpital sont les médicaments ayant le plus grand risque d'iatrogénie médicamenteuse et parallèlement sont les médicaments les moins connus par les patients d'après l'étude de FANELLO (13). Le niveau de connaissance par les patients est important pour les antalgiques, les hypnotiques (automédication) et les AVK (du fait de la surveillance biologique régulière). En effet 33% des patients sont capables de décrire leur ordonnance précisément (quelque soit le nombre de médicaments) mais seulement 52% en connaissent les indications. Au delà de trois spécialités, le niveau de connaissance du traitement s'amointrit.

Impact de l'hospitalisation

Pour un nombre de médicaments à l'entrée du service inférieur ou égal à 6 médicaments, le nombre de médicaments à la sortie du service restera inchangé comme pour l'étude de BOUEDJORO (6). Mais au-delà du nombre de 6 médicaments à son entrée, le patient ressortira en moyenne avec un nombre de médicaments inférieur. Cet impact positif de l'hospitalisation sur les prescriptions est à souligner et à mettre en relation avec les résultats obtenus dans l'étude de GILL S.S. (17). En effet, l'hospitalisation doit être le moment privilégié pour revoir les prescriptions des patients et modifier éventuellement les thérapeutiques en vue de diminuer le nombre de prescriptions inappropriées (de 25.4 à 20.8% seulement).

La comparaison de ces événements avant et après l'admission dans un service hospitalier (25), montre que la prévalence diminue (diminution de 34% à la sortie de l'hôpital du nombre de médicaments). La polypharmacie quant à elle voit son pourcentage chuter de 43 à 17%.

Une étude (5) révèle que quand les prescriptions hospitalières sont vérifiées par un panel d'experts, 47,5% de celles-ci sont modifiées.

L'hospitalisation doit aussi être le moment privilégié pour informer les patients sur leur traitement. Cette éducation du patient associée à l'optimisation thérapeutique et la prévention de la iatrogénie médicamenteuse sont les rôles clés de la pharmacie clinique développée dans la troisième partie de notre étude.

4.3. Conclusion

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet de l'hospitalisation sur la polymédication. Néanmoins on observe une réduction de la prescription de certaines classes médicamenteuses considérées comme inappropriées ou ayant un service médical rendu jugé insuffisant, au profit de l'instauration de traitements plus spécifiques (ostéoporose, troubles cognitifs, carences...). La réduction de la polymédication en milieu hospitalier gériatrique doit être poursuivie et conduire à une réflexion sur le rapport bénéfice risque de certaines classes thérapeutiques permettant ainsi de réduire les risques d'interactions médicamenteuses dont les répercussions en « cascade » se révèlent parfois graves chez le sujet âgé.

CHAPITRE III :

**LES MOYENS DESTINES A
DIMINUER LES RISQUES
IATROGENES**

CHAPITRE III : LES MOYENS DESTINES A DIMINUER LES RISQUES IATROGENES

Les accidents iatrogènes médicamenteux chez les personnes âgées représentent un véritable problème de santé publique aussi bien en terme de fréquence que de gravité et même de coût. La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse repose sur une stratégie de bon usage du médicament. Ainsi sont concernées, la qualité de la prescription et de la dispensation, étapes clefs du circuit du médicament.

Nous détaillerons ces différentes étapes ainsi que certains axes permettant de les sécuriser aussi bien à l'hôpital qu'en ville.

1. A L'HOPITAL : ROLE DE LA PHARMACIE CLINIQUE

La pharmacie clinique

Depuis plus de 25 ans, les pharmaciens québécois pratiquent la pharmacie clinique au quotidien.

La pharmacie clinique est apparue aux USA dans les années 60 suite à des procès faits aux médecins par les patients pour des erreurs thérapeutiques. Elle s'est développée au Québec en 1975 et a aboutit à la mise en place d'un enseignement obligatoire.

La pharmacie clinique d'après Walton est la discipline de synthèse, visant à « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Dans les années 1990, le *pharmaceutical care* ou « soins pharmaceutiques » se développe. Helper et Strand le définissent comme « l'engagement du pharmacien à assumer envers son patient la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie » (20). Au-delà de la prise en compte des médicaments et de la pathologie, cette démarche vise à assurer que « tous les soins de santé qui peuvent avoir un impact sur la thérapeutique sont apportés d'une façon optimale » (2).

Le « pharmaceutical care »

Le champ d'action du pharmacien se trouve ainsi élargi : partant de la pharmacie clinique, ancrée dans les disciplines fondamentales (pharmacologie, biopharmacie, physiologie et thérapeutique), s'attachant à la mise en sécurité du patient et à l'optimisation de sa thérapeutique médicamenteuse, le *pharmaceutical care* intègre le contexte social, comportemental, économique dans lequel évolue le patient.

Ces champs, très éloignés du domaine de compétence principal du pharmacien (données comportementales concernant le patient, par exemple), peuvent cependant influencer sur la mise en place et le suivi de la prescription (mauvaise observance). La finalité des soins pharmaceutiques est de construire un processus cognitif complet et systématique de suivi du patient (28) basé sur :

- 1) l'évaluation du patient (historique médicamenteux, médical, comportemental, social)
- 2) la définition d'un plan d'action (thérapeutique, économique, social) concerté avec le patient et les autres acteurs de la chaîne de soins
- 3) l'évaluation des résultats (cliniques, économiques, de qualité de vie, sociaux).

Cette démarche est développée depuis quelques années au Québec (22,33). L'ordre des pharmaciens du Québec définit les soins pharmaceutiques comme « l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative ». Les actes pharmaceutiques représentent toute décision ou action découlant du jugement du pharmacien pour « résoudre un problème et le cas échéant prévenir les besoins reliés à la pharmacothérapie d'un usager » (31) ; les services pharmaceutiques correspondent à toute activité pharmaceutique de support requise par un pharmacien (fabrication, distribution, etc.).

Ainsi les rôles du pharmacien clinicien sont :

- participation aux choix thérapeutiques (génériques, équivalents thérapeutiques)
- augmentation du rôle de conseil
- mise en place de réseaux ville-hôpital
- prise en charge à domicile de pathologies lourdes : nutrition artificielle, chimiothérapie, hémodialyse
- rôle de garant d'un meilleur rapport coût/bénéfice
- implication dans le contrôle des prescriptions
- participation à l'évaluation des thérapeutiques

Le circuit du médicament (2)

Introduction

Les dysfonctionnements se produisent à tous les stades du circuit du médicament. Au stade de la prescription, les erreurs sont essentiellement dans le choix de la molécule et de la dose. Les autres stades du circuit du médicament sont la retranscription, la dispensation, la préparation, l'administration. Tous ces stades sont touchés par les dysfonctionnements et erreurs.

Pour palier ces dysfonctionnements la connaissance du circuit du médicament ainsi que les bonnes pratiques (cliniques, de fabrication, de prescription hospitalière, de dispensation, d'administration, d'utilisation, d'évaluation) sont essentielles .

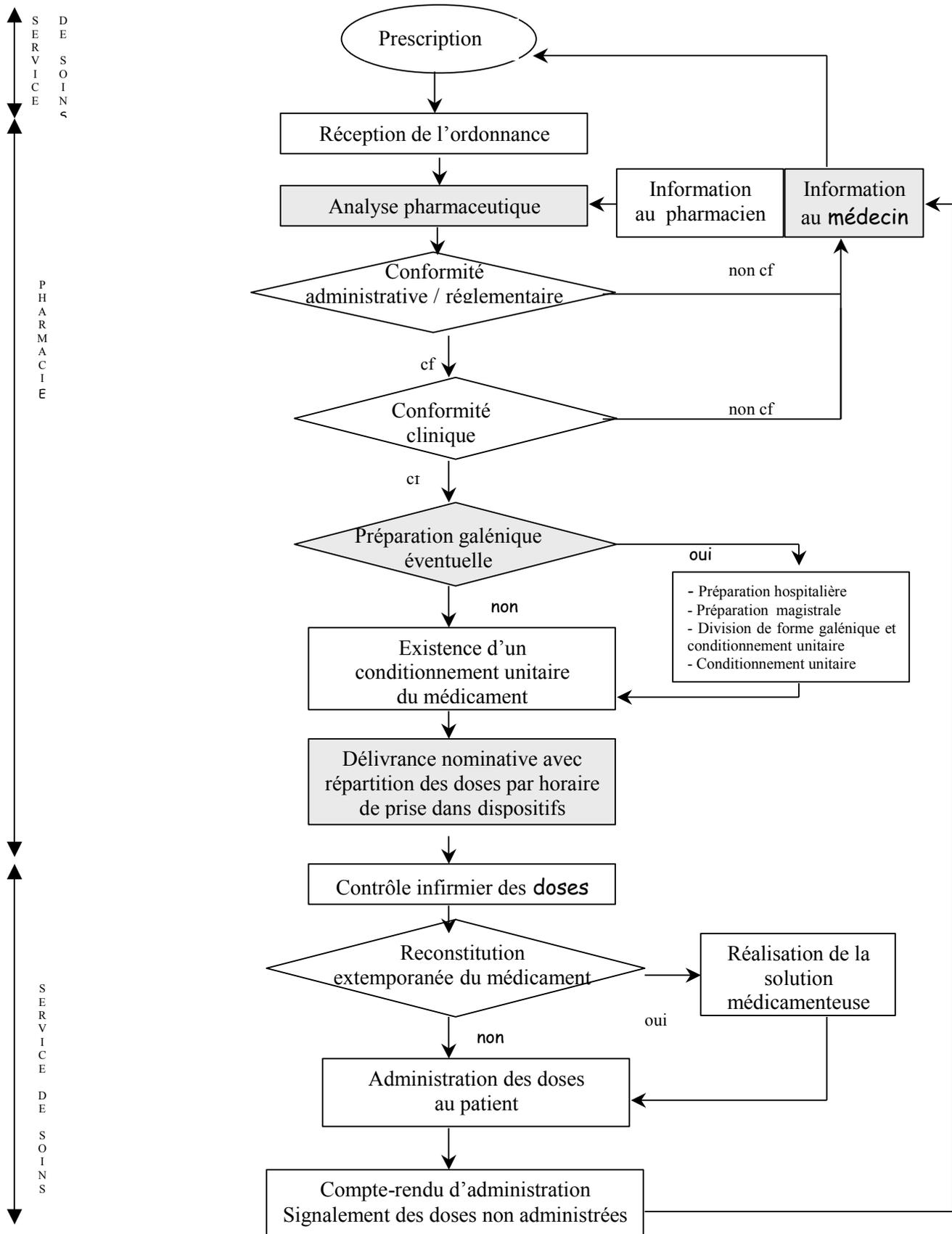
Schéma (3)

Dans un premier temps, le service de soins ne s'occupe théoriquement que de la prescription alors que dans la pratique, les opérations dont il s'occupe sont la prescription, l'analyse pharmaceutique (conformité), le prélèvement des médicaments dans la dotation du service, l'administration des doses au patient et le compte-rendu d'administration des doses.

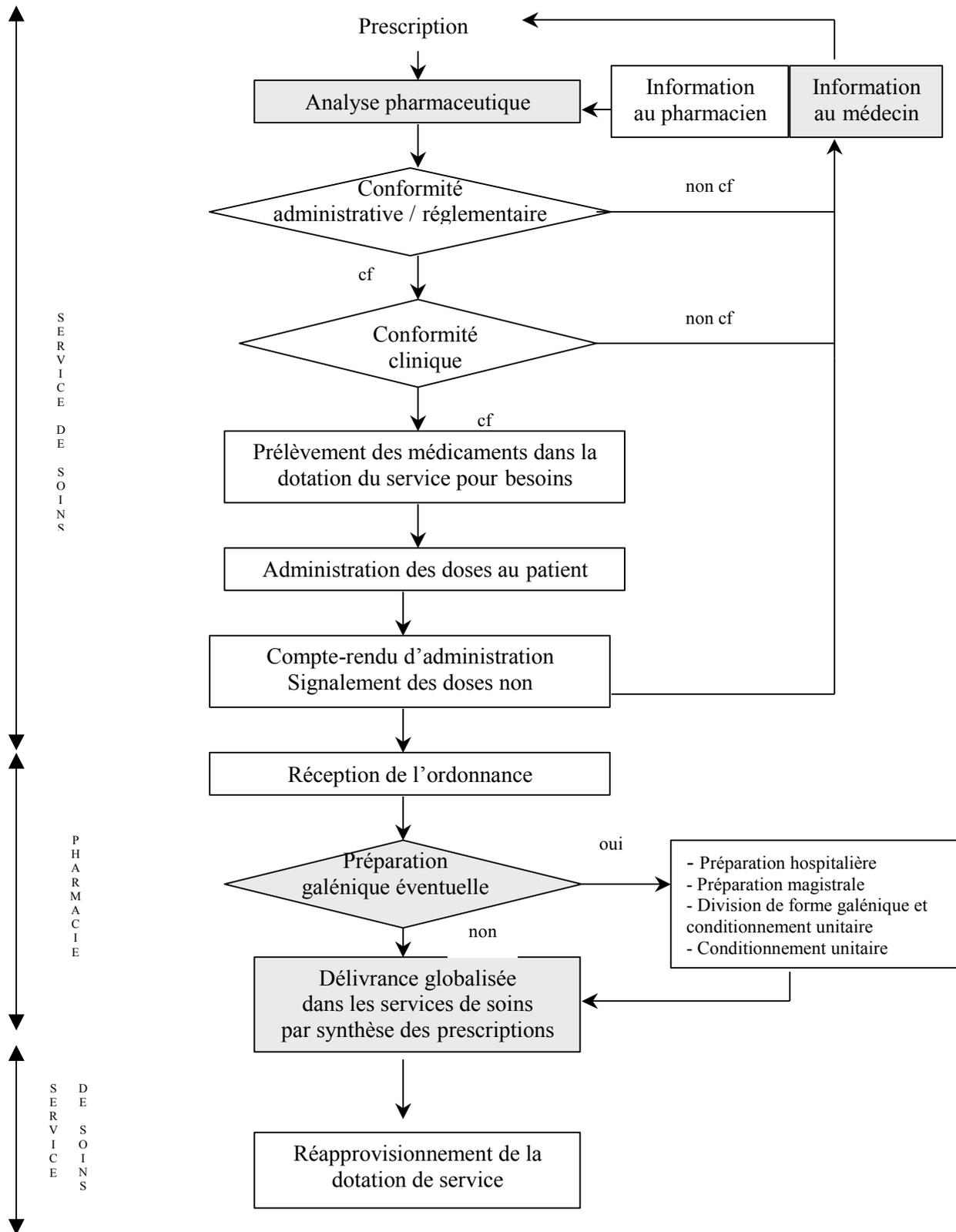
La pharmacie quant à elle devrait avoir pour responsabilité la réception de l'ordonnance, l'analyse pharmaceutique (conformité ou non), la préparation galénique éventuelle, la délivrance nominative. En pratique, la pharmacie n'a pour rôles que la réception de l'ordonnance, les préparations éventuelles et la délivrance globalisée dans les services de soins par synthèse de prescriptions.

Dans un deuxième temps, le service de soins devrait procéder à un contrôle infirmier des doses, une reconstitution extemporanée du médicament, l'administration des doses au patient et le compte-rendu d'administration avec signalement des doses non-administrées. En pratique, seul le réapprovisionnement de la dotation de service est effectuée par le service de soins.

Ces dysfonctionnements observés sont en train de changer avec la mise en place de référentiels de bonnes pratiques et surtout une volonté commune de tous les acteurs de ce circuit du médicament d'amélioration et de sécurisation des pratiques.



Le circuit du médicament à l'hôpital : théorie (3)



Le circuit du médicament à l'hôpital : pratique (3)

Sécurisation du circuit du médicament

L'informatisation apparaît comme la pierre angulaire de la sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux dans la mesure où elle permet un meilleur suivi des modalités de prescription, de dispensation et d'administration des produits.

Elle constitue un préalable au recueil et à la transmission des données quantitatives et qualitatives prévu par le contrat de bon usage.

Les critères organisationnels propres au circuit du médicament et à son bon fonctionnement montrent que toute activité de soins répond à des exigences : diviser le travail en différentes tâches et coordonner ces tâches pour l'accomplissement du travail selon une démarche qualité .

Fiche d'intervention pharmaceutique

Actuellement l'activité quotidienne principale du pharmacien en service clinique est la validation pharmaceutique des prescriptions. La validation se caractérise par la formulation d'interventions pharmaceutiques définies comme étant « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » (7).

En 2003, sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), un groupe de pharmaciens a étudié la codification des interventions de pharmacie clinique (10). Le premier objectif fixé a été d'élaborer en commun et de valider un outil pour le recueil, la classification et la codification des interventions de pharmacie clinique dans des hôpitaux français : la fiche d'intervention thérapeutique (FIT) [annexe](#).

Les buts de la fiche d'intervention pharmaceutique élaborée par SFPC sont :

- aider le pharmacien clinicien à recueillir, quantifier les interventions de pharmacie clinique effectuées à partir de l'analyse pharmaceutique de la prescription
- standardiser les pratiques et quantifier l'activité principale de la pharmacie clinique
- favoriser la mise en commun de données pour la recherche épidémiologique
- aider à l'enseignement de la pharmacie clinique.

La FIT comporte des cases à cocher et permet de saisir les informations suivantes :

- caractéristiques médicales du patient,
- type de service d'hospitalisation,
- identification du problème lié à la thérapeutique médicamenteuse, en sélectionnant un des 10 items proposés,
- type d'intervention pharmaceutique, en choisissant parmi les sept codifications proposées,
- identification du médicament à l'origine de l'intervention pharmaceutique (dénomination commune internationale (DCI) classe ATC),
- devenir de l'intervention, selon trois possibilités : acceptation, refus ou non renseigné,
- une case « détail de l'intervention » permettant de préciser le contexte, le problème médicamenteux et l'intervention proposée,
- une case « impact clinique » était initialement prévue et permettait de codifier l'impact clinique de l'intervention en trois possibilités : impact potentiel, avéré et sans objet.

Cette dernière case à l'origine d'une grande variabilité dans la codification, a été supprimée lors de la validation finale.

À cette fiche sont associés deux tableaux destinés à guider la codification. Le tableau I [annexe](#) correspond au problème lié à la thérapeutique médicamenteuse avec une définition générale du problème et des définitions précises de chacun des dix problèmes relevés. Le tableau II [annexe](#) permet de choisir le type d'intervention avec une description et la définition des sept interventions.

Il serait intéressant de définir, sur un plan national, quelles sont les interventions jugées pertinentes par les médecins et pour lesquelles il faudrait définir les informations qui sont nécessaires au pharmacien pour assurer un suivi optimal des patients. Cette définition permettrait par ailleurs d'établir quelles sont les informations du dossier médical informatisé dont il a besoin, notamment celles permettant au pharmacien d'assurer un ajustement posologique des traitements.

2. A L'OFFICINE : ROLE DU « DOSSIER PHARMACEUTIQUE »

Définition

Le dossier pharmaceutique est l' « onglet » pharmaceutique du dossier médical personnel (DMP), c'est à dire la partie dans laquelle sont stockées toutes les données concernant les médicaments dispensés a titulaire du DMP.

But

Le rôle premier du dossier pharmaceutique(DP) consiste à éviter la iatrogénie et la redondance. Il devrait aussi contribuer à améliorer la coordination avec les autres professionnels de santé dont les médecins via le futur DMP.

Les ambitions du DP sont nombreuses :

- Lutter contre la iatrogénie.
- Lutter contre les redondances des traitements.
- Permettre une traçabilité des médicaments via les nouveaux codes CIP dans lesquels figureront les numéros de lot.
- Permettre un bon suivi thérapeutique surtout en ce qui concerne les patients chroniques ; il pourrait permettre par le biais de l'accès aux résultats des analyses biologiques de suivre les patients chroniques stabilisés et d'effectuer le renouvellement des ordonnances.
- Recevoir immédiatement les alertes sanitaires qui figureront automatiquement dans le dossier du patient au moment de la délivrance.
- Promouvoir l'acte pharmaceutique et l'opinion pharmaceutique à laquelle le médecin pourra avoir accès.

Ouverture

Le dossier pharmaceutique est ouvert par voie électronique avec le consentement de l'assuré ou pour les mineurs, des parents. L'accord d'un patient recueilli dans une officine est valable dans toutes les autres. L'assuré reçoit une copie du formulaire de création. L'ouverture du DP est indépendante de celle du futur DMP. Un patient pourra accepter l'ouverture du premier et refuser celle du second.

Fermeture

Le patient peut à tout moment clore le DP auprès d'un pharmacien d'officine. De plus, le dossier sera clos s'il n'a fait l'objet d'aucun accès pendant cinq ans.

Accès

L'accès au DP se fera par l'utilisation simultanée de la carte Vitale de l'assuré et de la carte «professionnel de santé» du pharmacien. Le DP ne sera accessible qu'avec l'accord éclairé du patient.

Consultation

L'étape ultime du suivi pharmaceutique est la consultation par le patient de son dossier, à tout moment et à tout endroit. Le patient pourra à l'occasion d'une dispensation demander une copie de son contenu.

Masquage

Le bénéficiaire du DP pourra s'opposer à ce que certaines dispensations ou informations soient enregistrées mais le pharmacien mentionnera alors ce refus dans le dossier.

Données

Le dossier pharmaceutique doit constituer à lui seul une entité destinée à l'amélioration des soins.

Il est conçu de telle manière qu'il puisse être accessible aux autres prestataires dans un langage informatique standardisé. Il s'appuie sur un ensemble de données disponibles à l'officine et s'articule autour d'une structure générale reprenant les éléments suivants :

- les données administratives
- le profil du patient
- l'historique médicamenteux
- l'analyse de la démarche
- l'évaluation du suivi

Il contiendra l'historique pharmaceutique du patient, soit tous les médicaments qui lui ont été dispensés dans quelque officine ou quelque hôpital que ce soit sur une période de quatre mois.

Tous les médicaments seront listés ainsi que le nombre de boîtes délivrées et la date de délivrance. Par contre les posologies ne seront pas renseignées. Les médicaments conseil devront également être listés. Les compléments alimentaires n'auront quant à eux pas leur place dans le DP.

- Les données administratives

Un numéro interne à l'officine sera attribué à chaque dossier. Les données administratives comprendront les coordonnées de la pharmacie, du patient et d'une ou de plusieurs personnes de contact. Les coordonnées de la pharmacie intégreront son adresse, ses numéros de téléphone et de fax, son adresse e-mail, ainsi que le nom du pharmacien titulaire et des autres membres de l'équipe officinale.

Les coordonnées du patient reprendront toutes les informations utiles permettant de le contacter, telles que son nom et son adresse, son numéro de téléphone ainsi que son adresse électronique éventuelle.

Les coordonnées d'une ou de plusieurs personnes de contact, médecin traitant, membre de la famille ou proche permettront une prise de contact en cas de difficultés de joindre le patient.

- Le profil du patient

Celui-ci devra fournir au pharmacien des données personnelles complémentaires, reprenant notamment son âge, son poids et sa taille. Celles-ci seront déterminées en fonction de la motivation qui a été à la base du dossier.

Le profil devra intégrer les pathologies actuelles du patient ainsi que ses principales pathologies antérieures et éventuellement certains états physiologiques tels que grossesse, allaitement, etc.... Ceux-ci, intégrés dans le programme de gestion informatique de l'officine permettront une mise en garde concernant d'éventuelles contre indications aux nouveaux traitements.

Le descriptif des pathologies, les comptes rendus médicaux, l'imagerie, les résultats d'analyses biologiques ainsi que les facteurs de risque du patient (allergie, ...) seraient disponibles mais tout ne serait pas disponible pour le pharmacien.

Les antécédents familiaux seront utiles pour la prévention d'effets indésirables des médicaments ou d'explication de réactions particulières.

Enfin, des particularités, telles qu'allergies, hypersensibilités, intolérances ou encore réactions inattendues aux médicaments devront être compilées afin d'éviter des accidents pharmacothérapeutiques.

Dans certains cas thérapeutiques, des données biologiques fournies par le patient seront intégrées dans le dossier.

D'autre part, les mesures d'autocontrôle réalisées par les patients pourront également y être ajoutées et transformées en des diagrammes et tableaux facilement interprétables.

- L'historique médicamenteux

Les programmes informatiques de gestion officinale devront garder en mémoire l'historique des médicaments délivrés à l'officine pendant une période d'au moins quatre mois. Dans le cadre d'un suivi pharmaceutique individualisé, les informations concerneront aussi bien les médicaments prescrits que ceux d'automédication.

Chaque fois que le patient devra s'approvisionner en médicaments en dehors de l'officine titulaire du dossier, ceux-ci devront être communiqués à l'équipe officinale et intégrés dans l'historique médicamenteux. Les données reçues par la lecture de la carte Vitale seront ensuite effacées ; elles ne seront donc pas conservées dans l'ordinateur du pharmacien. Seules les historiques propres à l'officine seront conservés.

Cet historique, actualisé lors de chaque dispensation, sera un outil indispensable pour détecter les premières délivrances ainsi que les doubles prescriptions de médicaments. Il permettra également d'établir un lien entre l'évolution de l'état de santé du patient et la dispensation des médicaments (classe pharmacologique, dosage, forme et fréquence de dispensation).

- L'analyse de la démarche

La motivation qui a conduit à créer un dossier pharmaceutique individualisé devra toujours y être consignée afin de pouvoir en évaluer régulièrement l'adéquation et si nécessaire d'adapter le schéma de prise en charge du suivi, établi de commun accord avec les intervenants.

Les motivations directement liées aux patients pourront avoir pour origine des pathologies particulières ou multiples, la polymédication, l'inobservance au traitement ou encore des résultats thérapeutiques insuffisants.

Certains traitements médicamenteux, tels que par exemple la substitution à la méthadone ou encore la prise en charge pharmacothérapeutique par anti-rétroviraux seront également indiqués pour la constitution d'un dossier. Le cas des traitements de substitution décrit une limite du DP : en effet, le droit au masquage de médicaments s'il est utilisé dans ce cas précis, engendrera une inutilité du DP dans le contrôle ou la limitation des abus de toxicomanie.

La mise en place d'un dossier pharmaceutique pourra être initiée à la demande du patient, du médecin ou proposée par le pharmacien.

Le schéma de prise en charge du suivi, défini de façon concertée entre le patient, le pharmacien et éventuellement le médecin, sera consigné dans le dossier. Il reprendra les objectifs de santé, les outils et les différentes étapes du plan de suivi.

- Evaluation du suivi

Les dates de chaque visite du patient à l'officine seront rapportées dans le dossier. L'observance au traitement devra également être fréquemment évaluée sur base de l'historique médicamenteux.

L'évolution de l'état du patient devra être régulièrement consignée en fonction des objectifs de santé recherchés et de critères standards, objectivables et préalablement déterminés. En fonction de chaque pathologie ou d'état physiologique, un plan de suivi des facteurs de risque sera établi.

Enfin, l'évolution de la qualité de la relation entre l'équipe officinale, le patient et le médecin traitant devra être régulièrement évaluée et consignée sur base d'une échelle préalablement établie. Le dossier comprendra différentes remarques destinées tant au personnel de l'officine, qu'au patient ou encore à d'autres professionnels de santé.

- La communication

Elément déterminant pour la qualité du suivi, la communication devra être l'outil permettant d'analyser les informations délivrées par le patient, de véhiculer des informations et recommandations délivrées au patient et enfin de s'assurer que celles-ci sont bien comprises. Toutes les informations recueillies ou dispensées par l'équipe officinale seront, après évaluation, cadastrées chronologiquement dans le dossier. En fonction de son support verbal ou écrit, la communication sera adaptée à l'interlocuteur. Un vocabulaire commun sera adopté par tous les professionnels de la santé.

3. RECOMMANDATIONS

Les recommandations concernant les moyens destinés à diminuer les risques iatrogènes peuvent être imputées aux prescripteurs mais aussi aux personnes effectuant la délivrance des médicaments prescrits.

En ce qui concerne les médecins, ces moyens peuvent être (11):

- Obtenir la liste complète des médicaments du patient,
- Déterminer le diagnostic avec la meilleure précision avant d'entreprendre un nouveau traitement,
- Eviter de traiter un effet indésirable par un autre médicament,
- Evaluer les contre-indications et les risques d'interaction,
- Employer des médicaments qui traitent plusieurs pathologies simultanément,
- Amorcer le traitement avec des doses faibles et titrer progressivement,
- Prévoir d'avance la durée du traitement,
- Réserver l'ordonnance c'est à dire prendre au besoin pour les symptômes mineurs,
- Bien connaître les médicaments que l'on prescrit,
- Fournir les informations au patient au sujet de son traitement,
- Vérifier l'observance du traitement,
- Surveiller l'apparition d'effets indésirables,
- Réviser régulièrement la liste des médicaments,
- Cesser tout médicament superflu, inefficace ou nuisible.

Plus précisément, concernant les personnes âgées, les principes et buts de la thérapeutique peuvent être résumés comme suit : (2)

- Eviter les médicaments inutiles (ex : les hypnotiques sont souvent inutiles : il faut préférer des conseils et mesures hygiéno-diététiques comme vider la vessie avant le coucher, ne pas boire de thé ou café, être dans l'obscurité...).
- Privilégier la qualité de vie. (ex : une prothèse totale de hanche, bien tolérée, est préférable à des AINS au long cours).
- Traiter la cause plutôt que les symptômes (ex : les symptômes banaux type constipation sont souvent le reflet d'une pathologie sous-jacente mieux traitée par des mesures diététiques ou par une modification des habitudes).
- L'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont fréquentes. En tenir compte pour le choix des médicaments et de la posologie permet de délivrer un traitement adapté.
- Choisir le bon médicament (ex : ne pas utiliser de diurétiques chez un homme âgé car l'hypertrophie prostatique est très fréquente, préférer les inhibiteurs calciques).
- Choisir les doses adaptées en fonction de la fonction rénale et du poids (commencer par des doses faibles et augmenter graduellement).
- Choisir la forme appropriée. En effet, sirops, comprimés effervescents et suspensions sont mieux tolérés que de gros comprimés. Les gouttes à compter sont à éviter (mauvaise vue, tremblements...).
- Revoir régulièrement les traitements (59% des médicaments sont prescrits depuis 2 ans et 16% depuis 10 ans).
- Surveiller régulièrement les effets indésirables
- Pour une meilleure compliance, préférer une dose unique quand c'est possible.
- Obtenir un historique médicamenteux permettant ainsi de détecter les prises abusives de médicaments, de détecter les effets secondaires, d'éviter les allergies ou intolérances.

Ce dernier point implique une relation étroite avec le pharmacien et le Dossier du Patient comme expliqué précédemment. Mais ces moyens destinés à amoindrir les risques engendrés par la prise de médicaments peuvent en partie être reflétés par la formulation d'une Opinion Pharmaceutique (OP) par le pharmacien.

Le Conseil central des pharmaciens d'officine, qui a proposé l'introduction du concept d'OP dans la pratique officinale française, le définit comme : *"un avis motivé, dressé sous l'autorité d'un pharmacien, portant sur la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance, d'un test ou d'une demande du patient, consigné dans l'officine, et impérativement communiqué sur un document normalisé au prescripteur lorsqu'il invite à la révision, ou lorsqu'il justifie le refus ou la modification d'office de sa prescription"*.

En effet, le pharmacien d'officine a pour mission de garantir, dans les meilleures conditions de qualité et de sécurité, la satisfaction de la demande de médicaments par le malade, que les médicaments soient prescrits ou non par un médecin : c'est le processus de dispensation. Avant toute remise d'un produit de santé, le pharmacien effectue une analyse pharmaceutique.

Cette analyse repose sur la maîtrise qu'il a du médicament mais aussi sur la connaissance que le pharmacien a du malade (âge, poids, taille, grossesse, allergie,...). Si la situation l'exige, il prend l'initiative d'une concertation avec le médecin. L'ensemble de ces informations, permet au pharmacien d'accepter, de suspendre ou de modifier, voire de refuser la délivrance. Le processus s'achève par la préparation des médicaments et les conseils appropriés.

L'Opinion Pharmaceutique permet au pharmacien d'officine d'en formaliser et mémoriser les différentes étapes. La mise en mémoire des analyses et des décisions permet d'accélérer et d'approfondir les analyses ultérieures, pour toujours plus de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Ce besoin de formalisation de la dispensation peut être :

- ponctuel pour un malade ne présentant pas de demande de suivi particulier,
- ou systématique au profit d'un malade faisant l'objet d'un suivi dans le cadre d'une maladie, chronique notamment (diabète de type 2, asthme, etc.)

Si la situation l'exige, l'OP peut être communiquée au médecin pour qu'il puisse réagir dans des délais utiles. Au travers d'une approche qualitative assurée par un professionnel du médicament, l'OP vise à optimiser *la sécurité, l'efficacité, le confort et l'économie* du soin.

CONCLUSION

En conclusion, il faut constater que le vieillissement vient progressivement altérer les principales fonctions physiologiques et compliquer pour les personnes âgées leur relation avec les médicaments. Ces complications constituent pour les professionnels de santé un véritable défi qui rend nécessaire la disponibilité de nouvelles données sur les effets du vieillissement et sur les moyens d'y remédier.

Les effets physiopathologiques du vieillissement sont nombreux et touchent plus ou moins gravement la plupart des systèmes fonctionnels de l'organisme. Le sujet âgé souvent atteint de pathologies multiples et chroniques est souvent poly-médicamenté ; ce qui conduit souvent à une aggravation et à une multiplication des effets indésirables et une augmentation du risque d'interaction médicamenteuse plus ou moins grave.

L'étude clinique réalisée en unité de Soins de Suite et Réadaptation à l'hôpital St Jacques de Nantes de janvier à mai 2004, n'est certes pas récente, mais n'est pas pour autant obsolète. Elle permet ainsi de dresser un état des lieux et d'illustrer les prescriptions chez les personnes âgées. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique peut alors être discutée et explorée.

Dernier rempart contre le mauvais usage des médicaments chez le sujet âgé, le praticien de santé se doit d'être vigilant. Le « médecin traitant » et le dossier médical personnel devraient apporter des réponses à ce risque. Le pharmacien dispensateur, à l'aide du DP disposera de données primordiales dans le contrôle des prescriptions.

Dans le contexte actuel de passage de nombreux médicaments « devant » le comptoir, le rôle du pharmacien est en « danger ». Mais le pharmacien a un rôle de « garant de santé publique », illustré par l'intermédiaire des différents moyens de lutte contre la iatrogénie. Ce rôle doit être conservé voire amélioré. En cela, le DP accentue le rôle primordial du pharmacien et valorise ses connaissances.

En effet, l'avenir de l'exercice officinal est conditionné par la capacité des pharmaciens à répondre aux attentes de la société. Le suivi pharmaceutique en constitue l'étape ultime et refonde les bases de la justification d'un monopole de droit.

Même s'ils ne sont malheureusement pas maîtres de son aboutissement, étant donné que celui-ci est intimement conditionné à une volonté politique, une acceptation des patients et une collaboration des autres prestataires de soins, les pharmaciens ont en main les clés de leur avenir.

ANNEXES

1. Index de comorbidité de Charlson (8)

| Pondération attribuée | Maladie |
|-----------------------|--|
| 1 | Infarctus du myocarde |
| 1 | Insuffisance cardiaque congestive |
| 1 | Maladie vasculaire périphérique |
| 1 | Maladie cérébro-vasculaire |
| 1 | Démence |
| 1 | Maladie pulmonaire chronique |
| 1 | Connectivite |
| 1 | Maladie ulcéreuse |
| 1 | Maladie hépatique légère |
| 1 | Diabète |
| 2 | Hémiplégie |
| 2 | Insuffisance rénale modérée à sévère |
| 2 | Diabète avec dommage d'organe terminal |
| 2 | Tumeur |
| 2 | Leucémie |
| 2 | Lymphome |
| 3 | Maladie hépatique modérée à sévère |
| 6 | Tumeur solide métastatique |
| 6 | SIDA |
| | |
| Score | Mortalité à 1 an |
| 0 | 12% |
| 1 à 2 | 26% |
| 3 à 4 | 52% |
| > ou = 5 | 85% |

2. Fiche de recueil de données

INFORMATIONS RELATIVES AUX PATIENTS

Sexe M F
 Ageans
 Poidskg
 Comorbidité
 Hébergement Domicile Maison retraite
 Motif hospitalisation
 Durée du séjourjours
 Pathologies préexistantes Diabète HTA IC IR IH
 Autre(s)

INFORMATIONS RELATIVES AUX DONNEES BIOLOGIQUES

Hte
 Protéines totales
 Déshydratation O N
 Albg/L
 Cl créat dosée μ mol/L
 Cl créat calc μ mol/L
 Créat sg μ mol/L

INFORMATIONS RELATIVES AUX TRAITEMENTS

Nombre médicaments entrée
 Nombre médicaments sortie
 Polymédication O N

ORDONNANCE

| Médicaments | DCI | Dosage | Classe thérapeutique |
|-------------|-----|--------|----------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

3. Fiche d'intervention thérapeutique

| | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| <input type="text"/> Date / / | <input type="text"/> N° Fiche | <input type="text"/> N° Centre |
| Identité patient | | |
| Nom : <input type="text"/> | | |
| Prénom : <input type="text"/> | | |
| Age : ans / Poids : Kg | | |
| Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | | |
| 1-Problème (1 choix) | | |
| 1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication | | |
| 2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée | | |
| 3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage | | |
| 4 <input type="checkbox"/> Surdosage | | |
| 5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué | | |
| 6 <input type="checkbox"/> Interaction | | |
| <input type="radio"/> A prendre en compte | | |
| <input type="radio"/> Précaution d'emploi | | |
| <input type="radio"/> Association déconseillée | | |
| <input type="radio"/> Association contre-indiquée | | |
| <input type="radio"/> Publiée (= hors GTIAM de l'AFSSAPS) | | |
| 7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable | | |
| 8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée | | |
| 9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu | | |
| 10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre | | |
| 2-Intervention (1 choix) | | |
| 1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) | | |
| 2 <input type="checkbox"/> Arrêt | | |
| 3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange | | |
| 4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration | | |
| 5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique | | |
| 6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration | | |
| 7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique | | |
| Service d'hospitalisation | | |
| <input type="checkbox"/> Psychiatrie | | |
| <input type="checkbox"/> Séjour Court (MCO) | | |
| <input type="checkbox"/> Séjour Long | | |
| <input type="checkbox"/> Soins de Suite et Réadaptation | | |
| DCI Médicament : | | |
| 3-Famille médicament (ATC) | | |
| <input type="checkbox"/> A Voie digestives /Métabolisme | | |
| <input type="checkbox"/> B Sang /Organes hématopoïétiques | | |
| <input type="checkbox"/> C Système cardiovasculaire | | |
| <input type="checkbox"/> D Médicaments dermatologiques | | |
| <input type="checkbox"/> G Système génito-urinaire/Hormones Sex. | | |
| <input type="checkbox"/> H Hormones systémiques | | |
| <input type="checkbox"/> J Anti-infectieux systémiques | | |
| <input type="checkbox"/> L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs | | |
| <input type="checkbox"/> M Muscle et squelette | | |
| <input type="checkbox"/> N Système nerveux | | |
| <input type="checkbox"/> P Antiparasitaires, insecticides | | |
| <input type="checkbox"/> R Système respiratoire | | |
| <input type="checkbox"/> S Organes sensoriels | | |
| <input type="checkbox"/> V Divers | | |
| 4-Devenir de l'intervention | | |
| <input type="checkbox"/> Acceptée | | |
| <input type="checkbox"/> Non acceptée | | |
| <input type="checkbox"/> Non renseigné | | |
| Détails ⇒ S'il y a lieu, préciser : dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; décrire précisément l'intervention pharmaceutique. | | |
| Contextes | | |
| Problème | | |
| Intervention | | |

L'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.

Un seul choix : Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.

Se poser la question : Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à **OU** il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

Tableau I. Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse
SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004

| | PROBLEME LIE A | DESCRIPTION |
|------|---|--|
| 1.1 | Non conformité aux référentiels ou Contre-indication | <ul style="list-style-type: none"> - Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique : Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - Non conformité du choix du médicament aux différents consensus : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant. |
| 1.2 | Indication non traitée | <ul style="list-style-type: none"> - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide. - Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert. - Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication. - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé. |
| 1.3 | Sous-dosage | <ul style="list-style-type: none"> - Posologie infra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - La durée de traitement est anormalement raccourcie (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours) |
| 1.4 | Surdosage | <ul style="list-style-type: none"> - Posologie supra-thérapeutique : . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®). |
| 1.5 | Médicament non indiqué | <ul style="list-style-type: none"> - Un médicament est prescrit sans indication justifiée. - Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®). |
| 1.6 | Interaction | <p>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'après le Vidal : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - Interaction publiée mais non signalée par le Vidal (préciser les références bibliographiques). |
| 1.7 | Effet indésirable | Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique. |
| 1.8 | Voie et/ou administration inappropriée | <p>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente - La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - Mauvais choix de galénique. - Libellé incomplet (absence de dosage...) - Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment). |
| 1.9 | Traitement non reçu | <ul style="list-style-type: none"> - Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. - Problème d'observance. |
| 1.10 | Monitoring à suivre | Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...) |

Tableau II. Description des interventions pharmaceutiques

SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004

un seul choix possible sur la fiche

| | INTERVENTION | DESCRIPTIF |
|-----|---|--|
| 2.1 | Ajout (prescription nouvelle) | <i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i> |
| 2.2 | Arrêt | <i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans substitution.</i> |
| 2.3 | Substitution /échange | <p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient. |
| 2.4 | Choix de la voie d'administration | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Relais voie injectable /voie orale :</i> . Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée. - <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i> |
| 2.5 | Suivi thérapeutique | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Suivi INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique...</i> - <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i> - <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i> |
| 2.6 | Optimisation des modalités d'administration | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Plan de prise :</i> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). - <i>Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage...)</i> (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...). |
| 2.7 | Adaptation posologique | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</i> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i> - <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i> |

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

4. Poster présenté aux journées annuelles de Gériatrie et Gérontologie (octobre 2007)

Effet de l'hospitalisation sur le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé.

S.Ferreol, M. Babin, C. Baraton, B. Dessomme, F. Yvain, M. Dauty.

CHU de Nantes.



BUT:

Il s'agit de décrire l'effet de l'hospitalisation sur la polymédication des patients âgés et sur la prise en compte des interactions médicamenteuses.

MATERIEL ET METHODE:

Une étude épidémiologique descriptive a été réalisée dans un service de soins de suite (62 lits) du CHU de Nantes. Ont été inclus l'ensemble des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés de janvier à mai 2004. Les interactions médicamenteuses (contre indications, associations déconseillées et précautions d'emploi) ont été analysées par la banque de données Thériaque.

RESULTATS:

| <u>Population à l'étude</u> |
|------------------------------------|
| 118 patients inclus |
| 85% de femmes (n=100) |
| Moyenne d'âge = 80.2 ans |
| Durée moyenne de séjour = 40 jours |

| Traitement | Entrée | Sortie | p |
|-------------------------------------|--------------|--------------|----|
| Nb moyen de médicaments pris / jour | 7.3 | 7.3 | NS |
| Patients prenant par jour : | | | |
| - Moins de 5 médicaments | 13% (n = 15) | 19% (n=22) | NS |
| - Entre 5 et 10 médicaments | 72% (n = 85) | 66% (n=78) | NS |
| - Plus de 10 médicaments | 15% (n = 18) | 15% (n=18) | NS |
| Interactions médicamenteuses | | | |
| - Contre indications | 1.7% (n=2) | 2.5% (n=3) | NS |
| - Associations déconseillées | 12% (n=14) | 12% (n=14) | NS |
| - Précautions d'emploi | 37.3% (n=44) | 34.7% (n=41) | NS |

Entre l'entrée et la sortie du patient, on note :

une réduction de la prescription

- des antihistaminiques de 75%,
- des veinotoniques de 33%,
- des antiischémiques de 25%,
- des anxiolytiques de 16%.

une augmentation de la prescription

- des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase de 183%,
- des antianémiques de 83%,
- des traitements de l'ostéoporose de 27%.

DISCUSSION - CONCLUSION:

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet de l'hospitalisation sur la polymédication en raison d'une réduction de la prescription de certaines classes médicamenteuses considérées comme inappropriées ou ayant un service médical rendu jugé insuffisant, au profit de l'instauration de traitements spécifiques (ostéoporose, troubles cognitifs, carences...).

La réduction de la polymédication en milieu hospitalier gériatrique doit être poursuivie et conduire à une réflexion commune avec les médecins libéraux sur, en particulier, le rapport bénéfice risque de certaines classes thérapeutiques permettant ainsi de réduire les risques d'interactions médicamenteuses.

TABLEAUX ET FIGURES

1. TABLEAUX

Tableau 1 : Liste non exhaustive de médicaments substrats des CYP3A4, 2D6, 2C9 et 2C19
Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52 : 349-55

Tableau 2 : Médicaments inducteurs et inhibiteurs des CYP3A4 et CYP2D6
Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone : metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res 2004 ; 50 : 551-9.

Tableau 3 : Interactions pharmacocinétiques conduisant à une réduction d'activité
SUSSIN V. Thèse d'exercice 1996

Tableau 4 : Interactions pharmacocinétiques conduisant à une augmentation d'activité
SUSSIN V. Thèse d'exercice 1996

Tableau 5 : Interactions pharmacodynamiques
SUSSIN V. Thèse d'exercice 1996

Tableau 6 : Liste des contre-indications formelles
SUSSIN V. Thèse d'exercice 1996

Tableau 7 : Principaux médicaments ayant un métabolisme ou une élimination réduits chez la personne âgée
Le Manuel Merck de gériatrie 2^{ème} édition

Tableau 8 : Effet de l'âge sur les effets de certains médicaments
Le Manuel Merck de gériatrie 2^{ème} édition

Tableau 9 : Quelques interactions médicament-maladie chez la personne âgée
Le Manuel Merck de gériatrie 2^{ème} édition

Tableau 10 : Les facteurs impliqués dans la polymédication
KERGOAT M.J. CHAMPOUX N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. La revue de gériatrie, tome 23 n°8 10/98

Tableau 11 : Médicaments à haut risque chez la personne âgée

Tableau 12 : Interactions cliniquement importantes chez la personne âgée

Tableau 14 : Motif d'hospitalisation

Tableau 15 : Les types d'associations déconseillées à l'entrée

Tableau 16 : Les associations nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée

Tableau 17 : Les associations déconseillées à la sortie

Tableau 18 : Les associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie

Tableau 19 : Nombre de médicaments à la sortie du service calculé grâce à la droite de régression

Tableau 20 : Classes médicamenteuses plus souvent prescrites à la sortie qu'à l'entrée

Tableau 21 : Classes médicamenteuses plus souvent prescrites à l'entrée qu'à la sortie

2. FIGURES

Figure 1 : Répartition homme/femme

Figure 2 : Motifs d'hospitalisation

Figure 3 : Nombre de médicaments à l'entrée dans le service

Figure 4 : Nombre d'associations nécessitant des précautions d'emploi à l'entrée dans le service

Figure 5 : Nombre de médicaments à la sortie du service

Figure 6 : Nombre d'associations nécessitant des précautions d'emploi à la sortie du service

Figure 7 : Corrélation entre le nombre de médicaments à l'entrée et à la sortie du service

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS Thesaurus des interactions médicamenteuses 12/2007
2. Association européenne des facultés de pharmacie. Rapport du groupe de travail pour la mise en place d'un enseignement de soins pharmaceutiques. Mai 1999.
3. ASTIER A. Cours de pharmacie clinique. www.pharmclin.uhp-nancy.fr consulté le 12 mars 2005
4. BAYADA J.M. PRAS P. BERTRAND F. SANANES G. BARBEAU P. Observance médicamenteuse: enquête réalisée auprès de 170 patients de plus de 65 ans et analyse de la littérature. La Revue de Gériatrie 1985 10, n°10 459-324.
5. BEUZIT K. ARNAUD A. REMBLIER C. HAAS M. PERAULT M.C. Analyse de prescription en institution gériatrique. Journal de Pharmacie Clinique 2003 22, n°1 18-22.
6. BOUEDJORO-CAMUS M.C. KARIGER E. NOVELLA S. BLANCHARD F. Les accidents iatrogènes médicamenteux chez les personnes âgées. La Revue de Gériatrie 1998, tome 23 n°6, 477-485.
7. BRIGHT J.M. TENNI P.C. The clinical services documentation system for documenting clinical pharmacist's services. Aust J Hosp Pharm 2000, 30 , 10-15.
8. CASTALDI E. Personnes âgées et médicaments.03/03
9. CHARLSON M.E. POMPEI P. ALES K.L. McKENZIE C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Disease 1987, 40(5), 373-383
10. CONORT O. BEDOUCH P. JUSTE M. AUGEREAU L. CHARPIAT B. ROUBILLE R. ALLENET B. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. Journal de Pharmacie Clinique 2004 volume 23 n°3 141-147.
11. Corpus de Gériatrie . Polypathologie et médicaments, iatropathologie. CHU-PS 2000 Tome 1 (11)
12. CREDES l'enquête santé et protection sociale (ESPS) 2000
13. FANELLO S. DUTARTRE N. JOUSSET N. DELBOS V. GIRAULT C. Les personnes âgées et leurs médicaments. La Revue de Gériatrie 2000, Tome 25 n°3 161-167.
14. FERRARI A. COCCIA C.P. BERTOLINI A. STERNIERI E. Methadone : metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res 2004 ; 50 , 551-559.

15. FOURRIER A. Application des critères de Beers à la consommation de médicaments des participants à l'étude de cohorte des 3C- Résultats préliminaires. XXXII^{es} journées régionales de la Société française de gériatrie et gérontologie. Limoges. 2002.
16. GADDIS G.R. HOLT T.R. WOODS M. Drug interactions in the emergency department. *Hosp Pharm Eur* 2003 ; 9 : 12-3.
17. GILL S.S. MISIASZEK B.C. BRYMER C. Improving prescribing in the elderly : a study in the long term care setting. *Can J Clin Pharmacol*. 2001 , 8(2) , 78-83.
18. GOLDSTEIN J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 52 : 349-355
19. HASLER J.A. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999 ; 20 : 25-137. et Lewis DF. 57 varieties : the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* 2004 ; 5 : 305-318
20. HEPLER C.D. STRAND L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990 ; 47 : 533-543.
21. JEANDEL C. GRAILLE M. FERRY J.C. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée. *La Revue de Gériatrie* 1996 tome 21 n°7 483-488.
22. JOHNSON J.A. BUSSIERES J.F. Modèles d'intervention thérapeutique dans les analyses pharmacoéconomiques. *Quebec Pharm* 1996 ; 43 : 564.
23. KERGOAT M.J. CHAMPOUX N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. *La Revue de Gériatrie* 1998, tome 23 n°8 681-688.
24. KOHLER G.I. BODE-BOGER S.M. BUSSE R. HOOPMANN M. WELTE T. BOGER R.H. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 38(11): 504-513
25. KRUSE W. RAMPMAIER J. FRAUENRATH-VOLKERS C. VOLKERT D. WANKMULLER I. MICOL W. OSTER P. SCHLIERF G. Drug-prescribing patterns in old age. A study of the impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in the 75 years and older. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991 ;41(5) :441-447.
26. LEWIS D.F. 57 varieties : the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* 2004 ; 5 : 305-318
27. Le Manuel MERCK de Gériatrie 2ème édition
28. MAILLHOT C. Concept des « soins pharmaceutiques » (*pharmaceutical care*). Une approche systématique de suivi du patient. In : *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 2^e édition, Paris : Masson, 2002 : 21-28.

29. NELSON D.R. KOYMANS L. KAMATAKI T. et al. P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996 ; 6 : 1-42

30. ONDER G. LANDI F. CESARI M. GAMBASI G. CARBONIN P. BERNABEI R. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy : results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Jun ; 59(2) : 157-62

31. Ordre des pharmaciens du Québec. Guides des soins et services pharmaceutiques en centre hospitalier. Montréal, Québec 1994

32. OUDJIHANI M. HAMADACHE A. NADAI S. VAYSSIERE M. Analyse des traitements d'entrée en soins de suite et réadaptation gériatrique. *Journal de Pharmacie Clinique* 2004 volume 23, n°4 193-199.

33. PARENT M. Les soins pharmaceutiques. *Pharmactuel* 1994 ; 27 : 4.

34. QUENEAU P. CHABOT J.M. RAJAONA H. BOISSIER C. GRAND-MOTTET P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. Analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives. *Bull Acad Nat Med* 1992 ; 5 : 651-667.

35. RANCOURT C. MOISAN J. BAILLARGEON L. VERREAULT R. LAURIN D. GREGOIRE J.P. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care . *BMC Geriatr.*2004 15;4(1): 9

36. RETORNAZ F. SEUX V. LABARRIERE B. et al. Incidence de la pathologie iatrogène du sujet âgé sur l'hospitalisation. XXXII^{es} journées régionales de la Société française de gériatrie et gérontologie. Limoges. 2002

37. SALLES-MONTAUDON N. FOURNIER A. DARTIGUES J.F. et al. Évolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. *Rev Med Int* 2000 ; 21 : 664-671.

38. SUSSIN V. Thèse d'exercice. Faculté de pharmacie de Nantes. Etude prospective des interactions médicamenteuses présentes dans le traitement d'entrée dans un service hospitalier. Rôle de prévention du pharmacien d'officine. 1996

39. WELFRINGER M.A. THILLY N. REY F. DUFAY E. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en gériatrie : une démarche qualité appliquée au circuit du médicament. *La Revue de Gériatrie* 1999, tome 24 n°10 767-776.

40. WILLCOX S.M. HIMMELSTEIN D.U. WOOLHANDLER S. Inappropriate drugs prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994 Jul 27; 272(4): 292-296.

Résumé de la thèse :

Chez la personne âgée, les interactions médicamenteuses et les effets pharmacologiques qui en découlent peuvent avoir des conséquences importantes. Les répercussions des effets de l'âge sur la résorption, la fixation protéique, le métabolisme et l'excrétion des médicaments engendrent des modifications sur ces mêmes étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

L'étude réalisée analyse les traitements à l'entrée et à la sortie des patients de plus de 65 ans admis dans un service de soins de suite et réadaptation. Des comparaisons quantitatives et qualitatives des prescriptions ont été effectuées. Cette étude illustre la réalité des situations à risque iatrogène liées à la polymédication.

L'amélioration du circuit du médicament, du rôle du pharmacien clinicien peuvent être une première étape vers l'amointrissement de ces risques à l'hôpital. En officine de ville, la mise en place du dossier pharmaceutique ainsi que l'élaboration d'opinions pharmaceutiques coïncident avec la volonté de palier le risque d'interactions médicamenteuses et d'iatrogénie.

MOTS CLES

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, PERSONNE AGEE, IATROGENIE, ETUDE CLINIQUE, DOSSIER PHARMACEUTIQUE

Adresse de l'auteur : 6 avenue du coche d'eau 44000 NANTES