

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

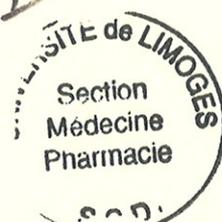


Année 2007

THESE N° ~~357~~

3310 11

EVALUATION D'UNE CONSULTATION
DE PHARMACIE CLINIQUE
EN PRATIQUE
ONCO-GERIATRIQUE



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEMOIRE

Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

Présenté et soutenu publiquement le 2 Avril 2007

par

Gaël-Marie LIDOUREN

Née le 27 Janvier 1973 à Limoges (Haute-Vienne)

JURY

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Président

Monsieur le Professeur Jean CALOP

Juge

Monsieur le Docteur Jean MARTIN

Juge

Madame le Docteur Voa RATSIMBAZAFY

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

Doyen de la faculté :

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX

Asseseurs :

Madame le Professeur Dominique CHULIA
Monsieur Francis COMBY

Professeurs :

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
BOTINEAU Michel	Botanique et Cryptogamie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique – Chimie Thérapeutique
CARDOT Philippe	Chimie analytique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
DESMOULIERE Alexis	Physiologie
DREYFUSS Gilles	Parasitologie - Mycologie
DUROUX Jean-Luc	Physique – Biophysique
HABRIOUX Gérard	Biochimie fondamentale
LACHATRE Gérard	Toxicologie
MOESCH Christian	Hygiène – Hydrologie – Environnement
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
ROGEZ Sylvie	Bactériologie – Virologie

Maîtres de conférences :

ALLAIS Daovy	Pharmacognosie
BASLY Jean-Philippe	Chimie Analytique
BATTU Serge	Chimie Analytique et Bromatologie
CALLISTE Claude	Biophysique-Mathématiques-Informatique
CARDI Patrice	Physiologie
CLEDAT Dominique	Chimie Analytique
COMBY Francis	Chimie Thérapeutique
DELEBASSEE Sylvie	Bactériologie – Virologie
DREYFUSS M-Françoise	Chimie Analytique et Bromatologie
FAGNERE Catherine	Chimie Organique
FROISSARD Didier	Botanique et Cryptogamie
JAMBUT Anne-Catherine	Chimie Thérapeutique
LAGORCE Jean-François	Chimie Organique
LARTIGUE Martine	Pharmacodynamie
LIAGRE Bertrand	Sciences Biologiques
LOFTI Hayat	Toxicologie
MARION-THORE Sandrine	Chimie Thérapeutique
MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie
MOREAU Jeanne	Immunologie
PARTOUCHE Christian	Neurologie – Endocrinologie
POUGET Christelle	Pharmacie Galénique
ROUSSEAU Annick	Biomathématiques
SIMON Alain	Chimie Physique et Chimie Minérale
TROUILLAS Patrick	Biomathématiques et Informatique
VIANA Marylène	Pharmacotechnie
VIGNOLES Philippe	Biomathématiques

Professeur certifié :

MARBOUTY Jean-Michel

Anglais

ATER à mi-temps :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

See M. le Prof. BOTINEAU

COURTHOUX Bertrand

See M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

See M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

See M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

See Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

See M. le Prof. BUXERAUD

Je dédie ce travail,

A Augustin,

Ma merveille et mon enchantement de tous les jours. Avec tout mon amour.

A mes parents, à mon frère,

Que ce travail enfin abouti, soit l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir encouragée tout au long de mes études. Avec tout mon amour.

A Sébastien,

Pour notre complicité et notre entente, qu'elles durent toujours. Avec tout mon amour.

A mes grands-parents,

Cette thèse est le témoignage de ma profonde admiration et de toute ma tendresse pour eux.

A toute ma famille,

Que vous trouviez ici toute mon affection.

Aux amis,

Pour tous les joyeux moments passés ensemble et surtout pour ceux à venir...

A tous ceux, qui, de près ou de loin ont participé à l'élaboration de ce travail.

Carpe diem quam minimum credula postero.

A Nos Maîtres et Juges,

A Notre maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Professeur de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique à l'Université de Limoges

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Durant nos études de pharmacie, nous avons bénéficié de l'importance de vos connaissances et de votre enseignement et d'un dynamisme hors pair. Vous resterez l'un de mes meilleurs souvenirs lors de mon passage sur les bancs de la faculté.

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, recevez nos sincères et respectueux remerciements.

A Notre maître et directeur de thèse,

Madame le Docteur Voa Ratsimbazafy

Praticien hospitalier au CHU de Limoges

Nous vous remercions très sincèrement de nous avoir guidé dans ce travail avec patience. Nous espérons être digne de la confiance que vous nous témoignez. Soyez assurée de toute notre sympathie et de notre grande admiration.

A Notre maître et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean MARTIN

Praticien hospitalier au CHU de Limoges

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury.

Vos compétences et votre humour décapant resteront d'excellents souvenirs. Durant mon passage dans le service d'Oncologie Médicale, nous avons pu bénéficier de votre savoir, de votre disponibilité et de votre enthousiasme que vous nous avez transmis pour notre carrière.

Nous vous remercions d'avoir si spontanément accepté de juger ce travail.

A Notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean CALOP

Professeur de Pharmacie clinique

Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en participant à ce jury de thèse. Votre équipe, vos travaux et vos compétences ont forcé notre admiration.

Recevez ici le témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Je tiens également à remercier très vivement Monsieur Le Professeur Roger LEVERGE, Président du CNU Pharmacie, 40^{ème} section, Chef de service de la Pharmacie du groupement hospitalier universitaire Nord de Paris, Lariboisière – Fernand Widal. Vous nous avez témoigné votre confiance et nous espérons en être digne et continuer à l'être. Puisse ce travail être le témoignage de notre profond respect.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : PERSONNES AGEES ET MEDICAMENTS

I. CONTEXTE

1. Chiffres sur la consommation médicamenteuse chez la personne âgée	13
1.1. Généralité	13
1.2. Dépenses pharmaceutiques	13
1.3. Modification des comportements	13
1.4. Evolution des besoins	14
2. Polymédication chez la personne âgée	15
2.1. Définition	15
2.2. Pathologies les plus fréquentes	16
2.3. Classes thérapeutiques les plus prescrites	17
2.4. Consommation médicamenteuse	17
2.5. Evolution des traitements médicamenteux	18
3. Effets indésirables des médicaments	19
4. Iatrogénie	19
5. Facteurs favorisants	21
5.1. Polymédication	22
5.2. Automédication	24
5.3. Intrication des pathologies aiguës et chroniques	25
5.4. Manque d'essais thérapeutiques	25
5.5. Mauvaise observance	25
5.6. Manque de coordination entre les différents prescripteurs	28
5.7. Handicaps physique, psychique et sociaux	28
5.8. Autres facteurs	29
6. Médicaments inappropriés chez la personne âgée	30
L'excès de traitement ou overuse	30
La prescription inadaptée ou misuse	30
L'insuffisance de traitement ou underuse	31

II. PHYSIOPATHOLOGIE – EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

1. Modifications pharmacocinétiques	33
1.1. Modification de l'absorption orale	33
1.2. Modification de la distribution et du transport	34
1.3. Modification du métabolisme et de la clairance hépatique	34
1.4. Diminution de la clairance rénale	35
2. Modifications pharmacodynamiques	37
3. Notion de réserve fonctionnelle : le « 1+2+3 »	38

III. PARTICULARITES DEMOGRAPHIQUES DU LIMOUSIN

1. Profil des personnes âgées en Limousin	41
2. 2030 : les plus de 75 ans aussi nombreux que les moins de 25 ans	41
3. Femmes âgées plus nombreuses	42

IV. CANCER ET SUJET AGE

1. Epidémiologie	43
2. Particularités de la cancérologie du sujet âgé	43
2.1. Comportement du cancer en fonction de l'âge	43
2.2. Problème diagnostique	44
2.3. Problème thérapeutique	45

V. LE BON USAGE DES MEDICAMENTS

1. Limiter le nombre de médicaments prescrits	50
2. Eduquer le patient et son entourage	51
3. Hiérarchiser les traitements médicamenteux et les bénéfices attendus	51
4. Ajuster les doses	52
5. Eviter les interactions médicamenteuses néfastes	53
6. Eviter l'utilisation des médicaments inappropriés en gériatrie	54
7. Sécuriser les prises médicamenteuses	56
8. Diagnostiquer les effets indésirables des médicaments	56
9. Evaluer l'observance	57

SECONDE PARTIE : LA PHARMACIE CLINIQUE EN ONCOGERIATRIE

<u>I. PHARMACIE CLINIQUE : DEFINITIONS</u>	60
<u>II. OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	62
1. Constats	62
2. Objectifs primaires	63
3. Objectifs secondaires	63
<u>III. PATIENTS ET METHODES</u>	64
1. Déroulement de l'étude	64
1. 1. Population	64
1. 1. 1. Critères d'inclusion	64
1. 1. 2. Critères d'exclusion	65
1. 2. Raisons du choix du terrain d'implantation du projet	65
2. Période de l'étude	66
3. Critères d'évaluation	66
<u>IV. RESULTATS</u>	68
1. Patients	68
1.1. Profil des patients	68
1.1.1. Nombre de patients et moyenne d'âge	68
1.1.2. Tranches d'âge	68
1.1.3. Nombre d'évaluations	68
1.1.4. Types d'hospitalisations	69
1.1.5. Motifs d'hospitalisations	69
1.1.6. Pathologies cancéreuses	69
1.1.7. Facteurs de risque	71
1.2. Consommation médicamenteuse	72
1.2.1. Nombre de médicaments consommés à l'entrée	72
1.2.1.1. Par tranche d'âge	72
1.2.1.2. Par sexe	72

1.2.2. Classes pharmacologiques les plus prescrites	72
1.2.3. Coût total journalier	73
1.2.4. Différences entre hommes et femmes	73
2. Constations	74
3. Analyse d'ordonnances	75
4. Interventions pharmaceutiques	75
4.1. Transmission des propositions	75
4.2. Recueil des interventions pharmaceutiques	76
4.3. Nombre d'interventions	76
4.4. Types d'interventions	77
4.5. Exemples	78
5. Impact sur la consommation médicamenteuse	80
6. Impact clinique des interventions	80
7. Impact économique des interventions	81
8. Acceptabilité	82
<u>V. DISCUSSION</u>	83
<u>VI. CONCLUSION</u>	87
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	88
<u>ANNEXES</u>	96
<u>ABREVIATIONS</u>	100
<u>SERMENT DE GALIEN</u>	101

PREMIERE PARTIE :
PERSONNES AGEES ET
MEDICAMENTS

I. CONTEXTE

1. Chiffres sur la consommation médicamenteuse chez la personne âgée

1.1. Généralités

Le vieillissement de la population est une des caractéristiques démographiques de l'ensemble des pays occidentaux. Il s'agit d'une conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie, résultant de l'amélioration de l'hygiène de vie, des comportements alimentaires, des conditions de travail ainsi que des nombreux progrès réalisés dans les domaines de la médecine et de la thérapeutique.

Une estimation de l'évolution de la population française a été effectuée par l'INSERM et indique que la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans passerait de 1950 à 2050 de 16 à 35%. En France, en 2003, on dénombrait près de 7 millions d'individus âgés de plus de 70 ans ; population estimée au double en 2050.

L'élévation de l'âge s'accompagne évidemment de la prévalence de maladies chroniques responsables d'une augmentation des prescriptions médicales et donc de la consommation médicamenteuse.

Les effets du vieillissement sur la consommation de médicaments ont non seulement une origine démographique mais aussi dépendent de facteurs comportementaux, de besoins thérapeutiques augmentés et d'une évolution des pratiques médicales [1].

1.2. Dépenses pharmaceutiques

Selon l'Assurance Maladie [2], 50% des dépenses de soins de ville sont consacrées aux personnes de plus de 55 ans, qui représentent 26 % de la population et 30 % aux personnes de plus de 70 ans (12% de la population).

1.3. Modifications des comportements

Cette même étude de la CNAMTS a montré des modifications de comportement en fonction des différentes générations [2]. Elle met en évidence une consommation médicamenteuse plus importante vers l'âge de 50 ans, en augmentation constante dès lors avec l'âge. La consommation médicale annuelle des personnes âgées de 78 à 79 ans était de 1750 € en 1992 ; elle atteint 3500 € en 2000.

Toutes les classes pharmacologiques sont concernées mais une part non négligeable implique les médicaments psychotropes et les médicaments du système cardiovasculaire. La modification des comportements en matière de consommation médicamenteuse des personnes âgées est un fait incontournable dont l'impact sur les dépenses de santé est encore à venir.

Figure 1-1. (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)

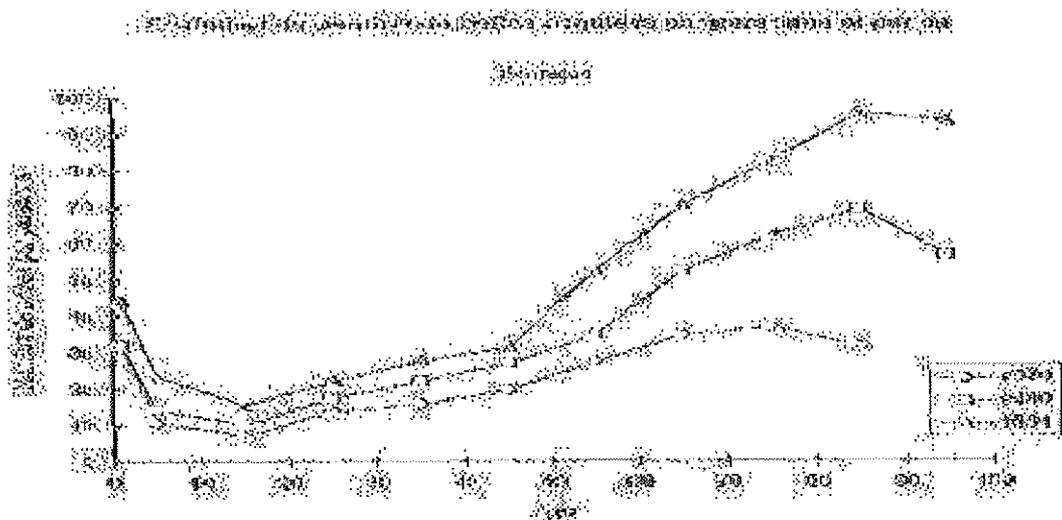
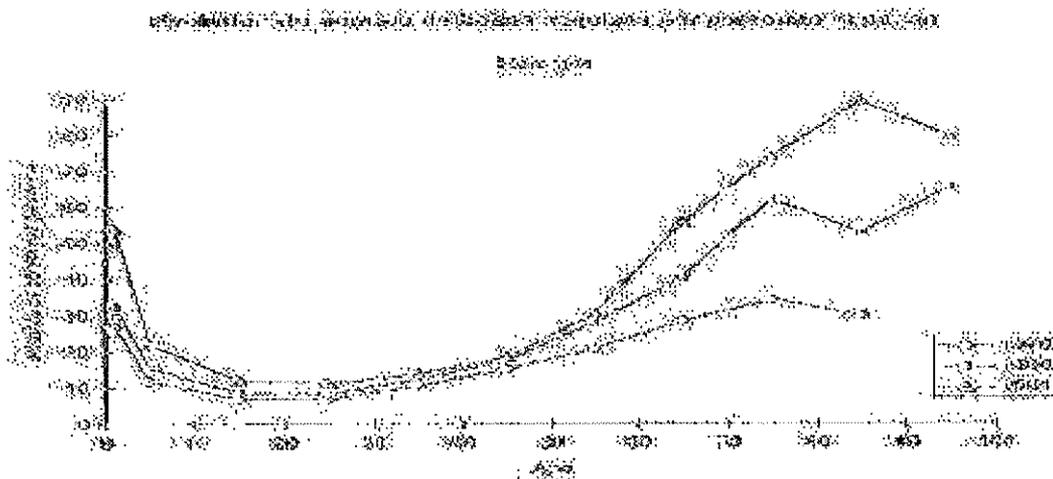


Figure 1-2. (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)



1.4. Evolution des besoins

Les différentes études analysant l'évolution de la consommation médicamenteuse montrent une augmentation de la prise de médicaments avec l'âge, quel que soit le degré d'autonomie des personnes à l'inclusion (étude PAQUID) [3].

Les analyses de l'évolution mettent en évidence les résultats suivants : la consommation médicamenteuse augmente surtout chez les personnes les plus jeunes et non traitées à l'inclusion, elle tend ensuite à diminuer chez les personnes les plus âgées et recevant une polymédication. Cette diminution de la consommation médicamenteuse pourrait être la conséquence d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou bien d'hospitalisations répétées.

Les données de l'étude « Des Trois Cités » confirment les données de l'étude PAQUID : plus la population vieillit, plus elle est atteinte de polypathologie et plus elle est polymédiquée [3].

2. Polymédication chez la personne âgée

2.1. Définition

L'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de certaines maladies chroniques : cardiovasculaires, neurologiques, ostéoarticulaires, respiratoires mais aussi de pathologies cancéreuses.

Ces maladies sont le plus souvent associées entre elles. Il est courant par exemple de rencontrer un patient diabétique, hypertendu, présentant une hyperlipidémie, des troubles du rythme cardiaque ou encore des risques d'accident vasculaire cardiaque ou cérébral. Cette situation nécessite le recours à plusieurs médicaments spécifiques c'est à dire une polythérapie ou plus exactement une polymédication.

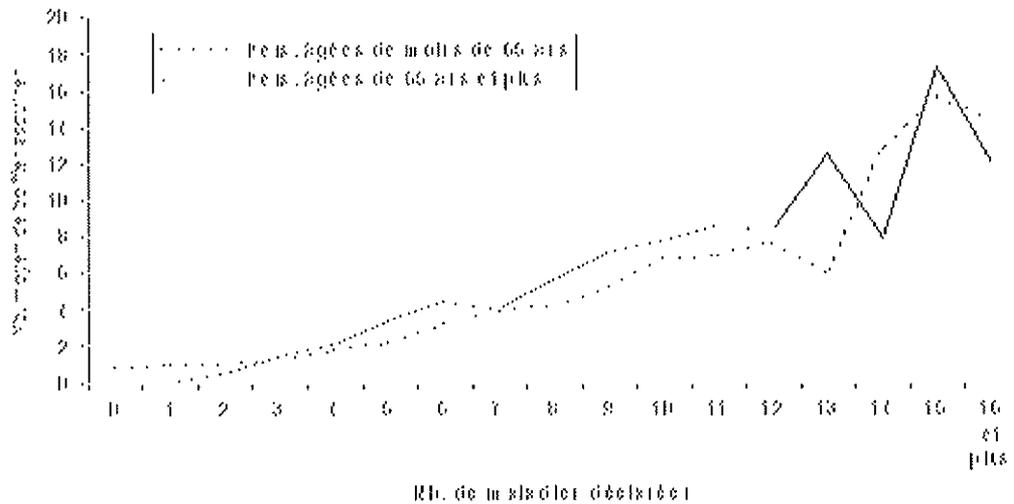
Le concept de polymédication reste mal défini. En 1992, Montamat et Cusack définissaient la polymédication comme une disproportion entre le nombre de médicaments administrés et le nombre de symptômes cliniques [4].

Pour Beers, elle correspondrait à une liste de médicaments dont au moins un serait jugé comme inutile [5].

Pour beaucoup, la polymédication correspond à la prescription de plus de 5 médicaments différents à un malade [6,7,8,9].

La définition la plus adaptée en gériatrie serait l'accumulation de médicaments jugés inutiles et / ou susceptibles d'entraîner des interférences médicamenteuses.

Figure 1-3. (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)



2.2. Pathologies les plus fréquentes

Les pathologies les plus rencontrées chez les personnes âgées sont [10] :

- les cancers,
- les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladies ischémiques, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire),
- les accidents vasculaires cérébraux,
- les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson),
- les troubles du système ostéo-articulaire et musculaire (arthrose, ostéoporose),
- le diabète,
- l'insuffisance rénale chronique,
- les affections respiratoires en particulier l'insuffisance respiratoire chronique,
- les affections oculaires (dégénérescence maculaire, cataracte, glaucome).

La polypathologie est une indication légitime de polymédication. Dans l'enquête décennale INSEE – CREDES réalisée en 1991 [11], une personne âgée de plus de 65 ans déclarait en moyenne et un jour donné 7,6 maladies, soit 2,4 fois plus qu'un adulte de moins de 65 ans. Toutes affections confondues, ce taux de morbidité prévalente est plus élevée pour les femmes (8,2) que pour les hommes (6,8).

2.3. Classes thérapeutiques les plus prescrites

L'étude épidémiologique PAQUID [12] dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans, a permis de montrer que certaines classes pharmacologiques font l'objet de nombreuses prescriptions chez le sujet âgé.

On retrouve :

- les médicaments cardiovasculaires chez 76 % des patients,
- les psychotropes chez 41 % des patients,
- les antalgiques chez 23 % des patients,
- les médicaments de l'appareil digestif chez 13 % des patients,
- les antidiabétiques chez 7 % des patients,
- les médicaments anticancéreux chez moins de 1%.

Les médicaments de la sphère cardiovasculaire les plus prescrits sont les antihypertenseurs, les antiangoreux, les antiarythmiques et les hypolipidémiant. Parmi les psychotropes, les plus utilisés sont les hypnotiques et les antidépresseurs.

2.4. Consommation médicamenteuse

Toujours dans l'étude PAQUID, le nombre de médicaments consommé a été relevé.

- Parmi les personnes vivant en institution, 336 patients sur 350 soit 94.1 % utilisent au moins un médicament par jour :

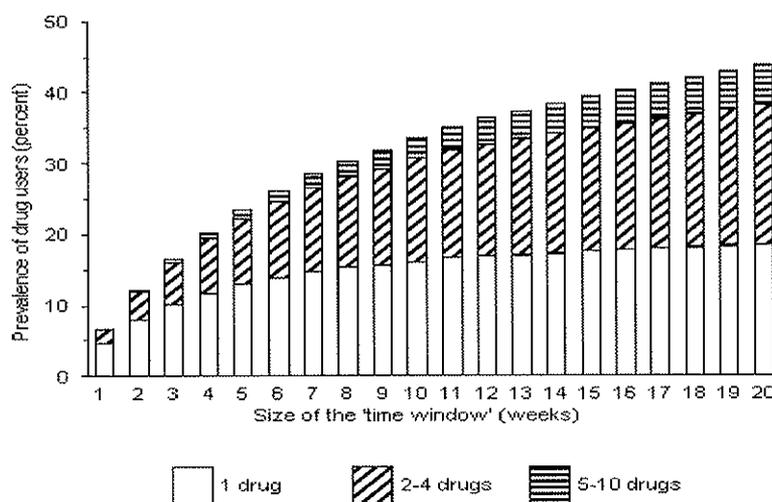
- 38,1 % des patients consomment entre 1 à 4 médicaments par jour,
- 51,8 % entre 5 et 10 médicaments par jour,
- 4,2 % plus de 10 médicaments par jour.

- Parmi les personnes vivant à leur domicile, 3 364 sur 3 777 patients soit 89,1 % prennent au moins un médicament par jour :

- 48,6 % des patients consomment entre 1 et 4 médicaments par jour,
- 38,4 % entre 5 et 10 médicaments par jour,
- 2,1 % plus de 10 médicaments par jour.

2.5. Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées

Figure 1-4. (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)



Un sous projet de l'étude PAQUID a porté sur la consommation médicamenteuse de 3 777 personnes âgées vivant à domicile, dans le sud-ouest de la France. La moyenne d'âge était de 75,4 ans. 89% des personnes ont déclaré prendre au moins un médicament par jour. Sur ce total, 49 % prenaient entre un et quatre médicaments différents et 40 % prenaient plus de cinq médicaments différents par jour. L'analyse globale de l'évolution de la consommation médicamenteuse a montré une augmentation de la prise de médicaments lors du suivi pendant 8 ans, quel que soit le degré d'autonomie des personnes à l'inclusion. L'étude a montré une augmentation de la consommation médicamenteuse surtout chez les personnes les plus jeunes. L'évolution tend à s'inverser chez les personnes très âgées ; cette diminution de la consommation médicamenteuse pourrait être la conséquence d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou bien d'hospitalisations répétées [3].

Les données d'une enquête du CREDES sur la consommation médicamenteuse des sujets âgés vivant à domicile a montré que 67% des personnes âgées de 65 ans et plus ont acquis au moins un produit pharmaceutique en 1 mois *versus* 35 % pour les moins de 65 ans. Ce phénomène augmente avec l'âge. Elle est de 65 % parmi les personnes âgées de 65 à 74 ans, de 70 % chez les 74 – 84 ans et 69% chez les 85 ans et plus [13].

3. Effets indésirables des médicaments

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « l'effet indésirable est une réaction nocive et non voulue d'un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ». Il s'agit d'effet prévisible (évitable, gérable, ou non) ou imprévisible, plus ou moins graves.

L'incidence des effets indésirables médicamenteux est corrélée à l'âge et au nombre de médicaments prescrits [14]. Les pathologies iatrogènes représentent entre 5 et 10% des motifs d'hospitalisations après 65 ans et plus de 20% après 80 ans.

La fréquence des effets indésirables peut être favorisée par certains facteurs :

- la polymédication,
- l'automédication,
- l'intrication de pathologies aiguës et chroniques chez le sujet âgé,
- les modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie liées à l'âge,
- le manque d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé,
- la mauvaise observance thérapeutique.

4. Iatrogénie

Le terme iatrogénie provient du grec iatros (médecin) et génos (origines). Il signifie donc « qui est provoqué par le médecin ». On peut distinguer : la iatropathologie, maladie provoquée par le médecin lors de son intervention sur le malade et la iatropathologie médicamenteuse, liée à l'administration d'un ou de plusieurs médicaments prescrits par un médecin.

Selon les études, entre 10 à 60% des hospitalisations chez le sujet de plus de 70 ans sont liées en tout ou partie à un accident iatrogénique médicamenteux. Les accidents sont le plus souvent prévisibles et donc évitables [15].

Ils concernent des médicaments le plus souvent anciens (digitalique, diurétique, Anti-vitamine K, Anti-inflammatoire Non stéroïdien, Inhibiteur de l'enzyme de conversion...). Les principales causes sont le surdosage et les interactions médicamenteuses.

Les accidents médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans. Ils sont aussi plus graves. De nombreux facteurs souvent associés favorisent les accidents médicamenteux chez le sujet âgé. Cependant l'iatrogénie gériatrique n'est pas inéluctable ; on considère que 30 à 60% des événements iatrogènes sont évitables si certains facteurs favorisants sont corrigés.

Si le médicament est avant tout une chance pour le malade âgé, les risques d'une prescription médicamenteuse sont majorés chez la personne âgée de plus de 65 ans [16, 17, 18].

Les effets indésirables des médicaments, par leur conséquence restent une préoccupation de santé publique, à la fois pour les cliniciens et les économistes de santé. Ils sont responsables d'une morbi-mortalité significative et peuvent entraîner une majoration du recours aux soins ambulatoires, induire des hospitalisations et augmenter ainsi les échecs thérapeutiques et plus globalement les dépenses de santé par iatrogénie [16, 19].

Depuis 20 ans, les événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments sont la première cause iatrogène conduisant à une admission en milieu hospitalier et aux soins intensifs ou survenant durant l'hospitalisation. Les problèmes médicamenteux et notamment les effets indésirables sont en outre responsables de plus de 20% des cas de réhospitalisations observées dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital [20, 21, 22].

Un nombre considérable d'études ont été effectuées pour déterminer l'incidence d'effets indésirables entraînant une hospitalisation ou survenant pendant un séjour hospitalier. Il a été estimé dans une méta-analyse récente basée sur 39 études prospectives réalisées aux USA que l'incidence d'effets indésirables de toutes sévérités confondues s'élevait à 10.9% pendant un séjour hospitalier, 2.1% des effets

indésirables étant jugés sévères. En outre, environ 5% des patients sont admis à l'hôpital en raison d'un effet indésirable sévère et plus de 0.3% des effets indésirables engendrent un décès. Les effets indésirables représenteraient entre la 4^{ème} et la 6^{ème} cause de décès aux U.S.A. [16].

Bien que ces données soient quelque peu sous-estimées en raison de problèmes méthodologiques (hétérogénéité des études, non-distinction entre effets indésirables évitables ou non), elles témoignent de l'importance de l'iatrogénie médicamenteuse en milieu hospitalier.

De nombreuses enquêtes ont également montré que la proportion d'ordonnances contenant des prescriptions incompatibles ou dangereuses était particulièrement fréquente chez les patients âgés (pouvant toucher jusqu'à 40% des patients) en ambulatoire comme en institution. Les spécialités les plus incriminées sont les traitements à visée cardiovasculaire, les antalgiques, les hypoglycémifiants, les psychotropes et les anticoagulants [23,24].

Les complications liées à l'usage des médicaments représenteraient la cinquième cause de décès aux Etats-Unis [16].

Les accidents iatrogènes (affections liées à une prescription médicale dans un but thérapeutique ou diagnostique) sont plus fréquents et plus graves chez les personnes âgées. Ils sont dans un grand nombre de cas prévisibles et donc accessibles à la prévention.

Si le grand âge ne contre-indique généralement pas en soi la prescription d'un médicament, il peut en modifier les objectifs et les modalités ; plusieurs facteurs expliquant l'augmentation de fréquence des accidents iatrogènes avec l'âge.

5. Facteurs favorisants

Il ne s'agit pas de facteurs inévitablement liés au vieillissement (modifications pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, contexte pathologique). Ces derniers doivent être pris en compte lors de toute décision thérapeutique mais il est difficile d'en prévoir exactement l'impact sur un patient déterminé. En revanche, il est possible d'intervenir sur d'autres facteurs en rapport avec le médicament, le malade ou le prescripteur.

Il a été longtemps admis que l'âge était associé à une incidence accrue d'effets indésirables. Cependant, les sujets âgés constituent une population particulièrement hétérogène, en raison de la variabilité considérable associée au processus du vieillissement. Ainsi, nombre de facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'utilisation des médicaments, et contribuer de ce fait à la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés. En conséquence, si l'on tient compte des nombreuses variables confondantes comme l'état de santé du patient, le nombre de médicaments prescrits ou la durée d'hospitalisation, l'âge ne constitue plus un facteur de risque indépendant favorisant la survenue d'effets indésirables. [25,26].

Les facteurs contribuant à la survenue d'EI chez les sujets âgés sont nombreux :

5.1. Polymédication

La fréquente polyopathie du sujet âgé conduit souvent à une polymédication, fruit à la fois de la prescription médicale et de l'automédication [25,26].

La prescription pluri-médicamenteuse est un facteur essentiel de iatrogénie. Elle est fréquente chez le sujet âgé. Les patients de plus de 70 ans prennent en moyenne quatre à cinq médicaments différents par jour qu'ils soient à domicile ou en institution (PAQUID et CREDES) [3].

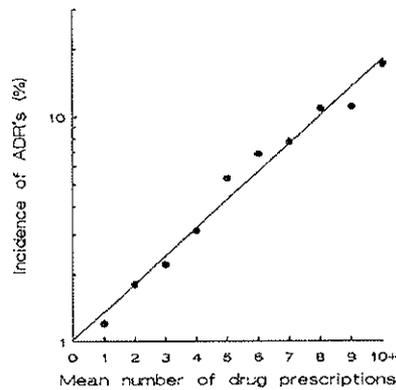
Elle est favorisée par :

- la polyopathie et la polymorbidité qui caractérisent le sujet âgé,
- une demande insistante de médicaments par la personne âgée,
- le nomadisme médical avec possibilité de prescripteurs multiples qui s'ignorent.

Cette polymédication majore le risque d'effets indésirables. Leur nombre augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments administrés (figure 1-5). On relève un effet indésirable chez 4% des patients prenant 5 médicaments par jour, chez 10% des patients prenant entre 6 et 10 médicaments par jour, chez 28% des patients prenant de 11 à 15 médicaments par jour et chez 54% des patients prenant plus de 16 médicaments par jour.

Inversement, il a été démontré que la diminution du nombre de médicaments administrés réduisait significativement les effets indésirables sans altérer la qualité de vie [25].

Figure 1-5. : *Relation entre le nombre de prescriptions et l'incidence d'effets indésirables [25].*



Les associations médicamenteuses à l'origine d'interactions médicamenteuses sont responsables de 15 à 20 % des effets indésirables. Ces interactions proviennent de l'administration de plusieurs médicaments dans un contexte polypathologique ou d'une attitude de prescription excessive [27].

La polymédication majore également le risque de mauvaise observance à l'origine possible d'une sélection aléatoire des médicaments et donc d'échecs thérapeutiques.

La polymédication est également à l'origine d'un coût économique élevé du fait de dépenses pharmaceutiques qu'elle engendre et du coût généré par ses conséquences (défaut d'observance, pathologies iatrogènes).

Le nombre de pathologies évoluant en parallèle est élevé chez les sujets âgés. Une ancienne étude réalisée en milieu hospitalier a révélé que près de 80% des patients présentaient un nombre de diagnostics égal ou supérieur à quatre [25]. Le nombre de comorbidités augmente avec l'âge des patients, induit une prescription médicamenteuse proportionnelle et est associé de manière significative avec la survenue d'effet indésirables. Ainsi, il a été estimé que la présence de plus quatre 4 problèmes médicaux doublait le risque d'effets indésirables. Cette augmentation du risque s'explique d'une part par l'importance de la polymédication consécutive à la polymorbidité et d'autre part, par les répercussions de certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments [25, 28].

Figure 1-6. : Relation entre le nombre de comorbidités et le nombre de médicaments prescrits [28]

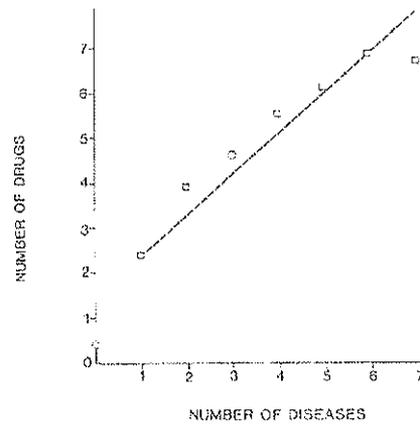
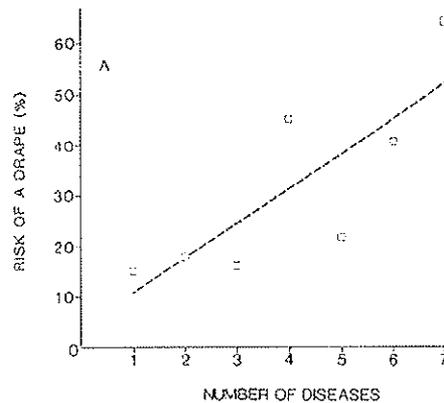


Figure 1-7. : Relation entre le nombre de comorbidités et le risque d'effets indésirables [28]



5.2. Automédication

Elle est fréquente chez le sujet âgé. Les médicaments les plus souvent impliqués sont l'aspirine, les AINS et les laxatifs.

Cette automédication, sans faire l'objet d'une interdiction stricte, doit systématiquement être recherchée et le patient, informé des risques auxquels il s'expose.

En 1 mois, 8,6% des personnes âgées achètent un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments acquis par les personnes âgées le sont sans ordonnance [13].

Selon la même enquête, une personne âgée sur cinq déclare avoir acheté au moins une boîte d'antalgique en un mois, contre seulement 12 % pour les moins de 65 ans.

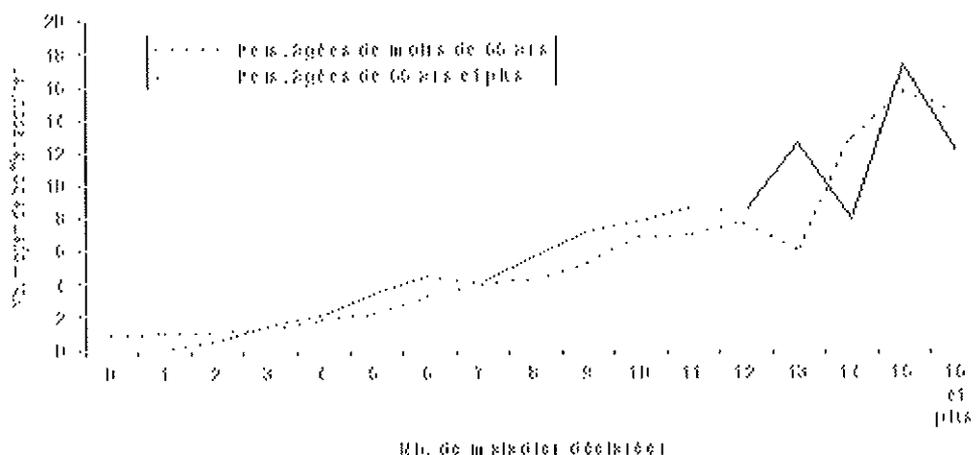
Viennent ensuite les médicaments de l'appareil digestif, de l'appareil locomoteur et les psychotropes pour lesquels les taux de consommateurs sont de 16 à 17 %.

5.3. Intrication des pathologies aiguës et chroniques

La polyopathie peut avoir des conséquences sur le métabolisme des médicaments : dénutrition et médicaments liés à l'albumine ; démence ou hypertrophie prostatique et anticholinergiques ; insuffisance cardiaque ou artérite et bêta bloquants ; insuffisance hépatique et anticoagulants ; insuffisance respiratoire chronique et anxiolytiques...

La survenue d'une pathologie aiguë en déséquilibrant le traitement habituel pris par le patient augmente considérablement le risque iatrogène. Ainsi, la déshydratation en augmentant les concentrations plasmatiques de certains médicaments à la faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle peut être en cause.

Figure 1-8. : Relation entre maladies et consommation médicamenteuse [28]



5.4. Manque d'essais thérapeutiques

La plupart des médicaments de référence n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez les sujets âgés et très âgés, sains ou polyopathologiques. Actuellement la prescription de ces produits repose sur des données obtenues à partir d'études chez des volontaires sains dont la limite d'âge maximale est plus souvent 65 ans [29].

5.5. Mauvaise observance

L'observance des traitements est difficile à mesurer du fait de l'absence de gold standard, ce qui explique que contrairement à l'iatrogénie, les études sur l'observance des traitements par les personnes âgées sont peu nombreuses.

Le défaut d'observance des traitements varie de 15 à 93 % en fonction des populations étudiées et des méthodologies étudiées. L'impact clinique chez le sujet âgé d'un défaut d'observance des traitements est mal connu. Très peu d'études s'y sont intéressées. 10 % des hospitalisations chez le sujet de plus de 70 ans seraient en rapport avec un défaut d'observance [30].

Les chiffres concernant l'observance chez les personnes âgées relevés dans la littérature varient de **34%** sur une étude de suivi à 3 ans d'antihypertenseurs chez 2322 patients à **90%** [31].

Il est cependant très difficile d'avoir des chiffres cohérents notamment pour des raisons méthodologiques. 90% de la non observance est sous forme de sous médication (doses, horaires, produits oubliés, etc.), le reste étant une surmédication [32].

L'automédication n'est souvent pas comptabilisée dans les chiffres de non observance. Certains auteurs américains ont mesuré cette automédication à 66% chez les 65-69 ans et 69% chez les plus de 85 ans [30].

L'enquête du CREDES en 1997 a noté un pourcentage de l'observance déclaré pour la dernière prescription médicamenteuse du généraliste pour les 60-69 ans de 87%, pour les 70-79 ans de 92%, et pour les 80 ans et plus de 95%, chiffres qui surestiment considérablement l'observance.

Dans une étude sur le niveau de connaissance des traitements de 94 patients de plus de 75 ans et l'influence des séjours hospitaliers, il a été relevé que 89% des patients interrogés affirmaient prendre quotidiennement et en totalité leur traitement [33].

Si on compare le taux d'observance déclaré et celui mesuré (par le décompte des produits) chez des personnes âgées de plus de 65 ans [34]; on obtient un taux d'observance déclarée à 89% alors que le décompte montre que seuls 5% des patients prennent effectivement les bons produits aux bonnes doses !

Se posent aussi les questions de mémorisation des prescription : sur 83 patients de plus de 60 ans, seuls 48% sont capables de se rappeler immédiatement après la consultation des recommandations en termes de mode de vie (régime, exercice ...) et 54% la prescription médicamenteuse. Toutes les études relèvent des taux de mémorisation similaires [35].

Les erreurs d'observance concernent 60% des personnes âgées d'après certaines études. Les erreurs concernent plus spécifiquement les patients qui reçoivent des psychotropes indépendamment de toute démence sous-jacente.

Un mauvais tri du traitement médicamenteux peut s'expliquer par [36] :

- une ordonnance trop longue et complexe source de tri et d'erreurs,
- des ordonnances multiples (plusieurs prescripteurs),
- un traitement mal expliqué au patient ou mal compris,
- un nombre élevé de prises pour un même médicament,
- une inadaptation des formes galéniques aux handicaps du patient (troubles visuels, tremblements, difficulté de préhension, mobilisation réduite de l'épaule...),
- des troubles cognitifs, source d'erreurs et d'oublis,
- un syndrome dépressif,
- un coût élevé, l'absence de ticket modérateur, un isolement social (difficultés de récupération des médicaments).

Bien que plus de 11% des admissions en milieu hospitalier gériatrique soient dues à une mauvaise observance thérapeutique, l'âge n'est pas un facteur de risque indépendant lorsque l'on tient compte de variables confondantes comme le nombre de médicaments prescrits, la fréquence des changements thérapeutiques, la fonction cognitive (compréhension du traitement, mémoire), l'acuité visuelle (médicaments confondus) ou la dextérité manuelle. Ainsi, certaines études ont établi que seuls 24% des patients connaissent de manière exacte le pourquoi et le comment de leur traitement. D'autre part, plus de 10% des patients âgés sont incapables d'ouvrir l'emballage contenant leurs médicaments (blister), et 64% n'arrivent pas à ouvrir une bouteille sécurisée. Enfin, seuls 40% des patients ont un traitement stable sans modification de la prescription sur une durée de trois mois. Il n'est ainsi pas étonnant qu'une mauvaise observance thérapeutique soit fréquente chez les sujets âgés. Environ 14% de la population gériatrique avoue spontanément une mauvaise compliance, 11% des sujets interrogés ne prenant pas toutes les doses prescrites et 4% en prenant plus que nécessaire. Lorsque l'on observe la prise médicamenteuse de manière plus approfondie, il apparaît que 32% et 12% des sujets âgés prennent respectivement trop peu ou trop de médicaments [37,38].

5.6. Manque de coordination entre les différents prescripteurs :

En raison de ses pathologies multiples, il n'est pas rare que la personne âgée ait plusieurs prescripteurs qui peuvent s'ignorer mutuellement (mal informé des ordonnances de leurs confrères) ou n'envisager une situation clinique que sous l'angle de leur spécialité (omettant une évaluation globale).

Certains spécialistes tels les ophtalmologistes sont considérés par les sujets âgés comme des prescripteurs « à part » alors que les collyres notamment bêtabloquants peuvent avoir des effets indésirables systémiques et doivent donc être considérés comme des médicaments à visée générale.

Ces risques soulignent l'intérêt du rôle pivot du médecin référent ou du médecin de famille dans l'évaluation globale du patient et la coordination des soins. C'est une mesure qui peut renforcer la confiance et la relation, assurer une meilleure prévention des risques de polymédication et donc permettre la réduction de la fréquence des prescriptions inappropriées et / ou potentiellement dangereuses comme l'association de deux médicaments de la même classe pharmacologique ou deux médicaments ayant des effets pharmacologiques similaires.

5.7. Handicaps physique, psychique et sociaux :

Certaines situations médico-psycho-sociales majorent le risque de complication et de mauvaise observance. En particulier, les conduites addictives à l'alcool ne sont pas rares dans le grand âge. Plus fréquemment, une baisse de l'acuité visuelle, des troubles mnésiques, des rhumatismes déformants, un tremblement, des troubles de la déglutition peuvent rendre difficile la manipulation de médicaments (ouverture de flacons, comptage de gouttes, prise d'un suppositoire ou d'un collyre, inhalation d'un pulvérisateur...) et entraver la qualité de l'observance d'un traitement. Ainsi, un minimum de connaissances sur les différentes formes galéniques, la taille des comprimés, le conditionnement du médicament peut parfois garantir une meilleure compliance [39].

L'isolement social, la perte d'autonomie fonctionnelle, des difficultés financières peuvent compliquer l'approvisionnement en médicaments. Il faut donc proposer aux patients âgés dépendants un schéma thérapeutique clair et simplifié, réduire le nombre de prises médicamenteuses dans la journée, utiliser des formes galéniques et des voies d'administration adaptées aux handicaps pour faciliter l'observance,

prévoir l'approvisionnement et la nécessité de préparation (semainier...) et / ou d'administration du traitement par un tiers (famille, voisinage, infirmière à domicile, auxiliaire de vie...), s'assurer de la lisibilité et de la compréhension de l'ordonnance et des consignes de surveillance ; s'assurer de la possibilité d'une surveillance régulière quand elle est nécessaire (INR et AVK ...) [40].

5.8. Autres facteurs :

D'autres facteurs peuvent favoriser les accidents médicamenteux et sont inhérents au prescripteur [5] :

- une mauvaise connaissance du patient et de sa maladie par le prescripteur (remplaçant ou urgentiste). Une feuille reprenant le traitement habituel et accessible à tout moment ou le carnet de santé sont utiles,
- la méconnaissance par le prescripteur des effets indésirables et des interactions des médicaments prescrits,
- des prescriptions injustifiées de certaines classes thérapeutiques. C'est le cas des psychotropes prescrits en cas de troubles du comportement mal acceptés par l'entourage ou les soignants. 20 % des personnes âgées recevant un psychotrope n'en ont pas l'indication précise et près d'un tiers des patients ont des psychotropes « à la demande ». Certaines études [41] ont noté que près de 25 % des personnes âgées en ambulatoire et 12 % des patients en institution recevaient un médicament considéré comme inapproprié (c'est-à-dire sans efficacité démontrée, à dose inadaptée ou pouvant être remplacé par un produit moins dangereux) : il s'agissait notamment de BZD, d'hypoglycémiant oral de longue demi-vie, d'antidépresseur très anticholinergique),
- des difficultés pour le médecin à interrompre un médicament, en particulier lorsqu'il a été introduit par un autre prescripteur,
- un relâchement de la surveillance clinique et biologique de traitement longtemps bien toléré,
- un manque de réévaluation de l'ordonnance au moment du renouvellement,
- une lacune dans l'information et l'éducation du malade et de son entourage.

Les personnes âgées ignorent souvent les indications de leurs médicaments.

Le médecin ne doit pas sous estimer l'importance de certaines modifications physiologiques liées au vieillissement. La détermination de la clairance de la créatinine objectivera l'altération de la filtration glomérulaire. La découverte d'une altération cognitive débutante au MMS ou la mise en évidence d'un isolement social permet de prévoir des erreurs d'observance...

6. Médicaments inappropriés chez la personne âgée

Il existe des classes médicamenteuses plus difficiles à manier ou nécessitant une surveillance plus rigoureuse chez les personnes âgées. Ce sont les hypnotiques, les diurétiques, les AINS, les anti-hypertenseurs, les anti-parkinsoniens, les neuroleptiques et les antidépresseurs, les médicaments à marge thérapeutique étroite (anticancéreux, digitaliques). La polymédication est alors inadéquate.

L'excès de traitement *ou overuse* concerne la prescription de médicaments pour lesquels il n'y a pas d'indication ou qui ont une efficacité limitée. Parmi les 30 premiers médicaments acquis par le sujet âgé, on trouve 6 antalgiques, 3 vasodilatateurs et 3 veinotoniques. Huit de ces 30 premiers médicaments sont des produits pour lesquels la Commission de Transparence a rendu en 2001 un avis de « service médical rendu » insuffisant. En terme de dépenses, le classement est différent : l'oméprazole est en première position, suivie par la simvastatine, la trimétazidine et le Gingko biloba. Il faut savoir que la prescription d'oméprazole et de trimétazidine chez le sujet âgé sort souvent du cadre de l'AMM ; les statines n'ont pas fait la preuve de leur efficacité après 75 ans, et le Gingko biloba a un ASMR faible [12].

La prescription inappropriée *ou misuse* est définie par le fait que le risque encouru dépasse le bénéfice escompté. Beers a le premier défini une liste de médicaments considérés comme inappropriés chez le sujet âgé vivant en institution, critères revus ensuite pour les adapter à une population ambulatoire [42,43]. A titre d'exemple, l'association dextropropoxyphène et paracétamol qui est en France un des médicaments les plus consommés par les sujets âgés, est considéré par Beers comme inapproprié. Mais ces critères ne font pas l'objet d'un consensus et ne résument pas tous les cas de prescription inappropriée.

Si on prend l'exemple des bisphosphonates, beaucoup de patients ignorent qu'il faut les prendre à jeun (très mauvaise biodisponibilité et donc inefficacité en cas de prise avec de la nourriture) et qu'il ne faut pas se recoucher dans la demi-heure qui suit, sous peine d'irritation de l'œsophage.

L'insuffisance de traitement ou *underuse* est également décrite.

Elle se définit comme l'omission d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'une maladie. Certaines études ont à ce jour identifié des problèmes d'« underuse » dans la pratique médicale pour divers types de médicaments ou de pathologies.

Prenons l'exemple d'une étude réalisée aux Etats-Unis [44], qui a ciblé près de 3 000 patients ayant eu une fracture. Un traitement a été instauré chez seulement 4,6% des patients juste après la fracture. Dans les deux ans qui ont suivi la fracture, seuls 42,4% des femmes et 1,5% des hommes ont bénéficié d'un traitement.

Le même type de constatation a été observé en Belgique. Dans le cadre d'une étude de Pharmacie Clinique réalisé sur 200 patients hospitalisés dans un service aigu de gériatrie entre Octobre 2003 et Mai 2004 [45], environ 70% des patients avec antécédents de fracture ou d'ostéoporose ne recevaient pas de traitement approprié au domicile. L'hospitalisation en service de gériatrie s'est accompagnée d'une amélioration de qualité dans la prise en charge puisqu'un nouveau traitement a été instauré chez environ 55 % de ces patients au cours de l'hospitalisation.

D'autres publications [46, 47] soulignent l'insuffisance de prescription chez le sujet âgé de médicaments ayant prouvé leur efficacité ; par exemple les anticoagulants dans les fibrillations auriculaires non valvulaires pour la prévention du risque embolique, IEC dans l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, anti-agrégant plaquettaire et bêtabloquant dans l'insuffisance coronaire...

II. PHYSIOPATHOLOGIE - EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. De plus, les systèmes de régulation physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé.

Il faut souligner que cette réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (vieillissement différentiel inter-organe). De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie d'un individu âgé à un l'autre (vieillissement inter-individuel). La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité.

Certains paramètres de l'évaluation gériatrique sont avancés pour apprécier cet état. Il existe des tests simples afin de mesurer la force musculaire, les réserves nutritionnelles, les capacités cognitives et psychosociales.

Tableau I-1. : Echelles d'évaluation gériatrique

ECHELLE	OBJECTIF	DESCRIPTION
ADL Activity of Daily Living selon Katz	Appréciation de la capacité à réaliser les actes de la vie quotidienne	Evaluation des activités suivantes : se laver, s'habiller, utiliser des toilettes, faire les transferts lit-fauteuil et assis-debout, continence, s'alimenter. L'autonomie pour une activité est cotée 1. Un score < 3 montre une dépendance importante.
IADL Instrumental Activity of Daily Living de Lawton	Appréciation de la capacité à réaliser les activités instrumentales de la vie quotidienne	Huit activités sont évaluées : faire les courses, la cuisine, le ménage, entretien du linge, utilisation du téléphone, des moyens de transport, prise de médicaments et gestion du budget.
MMS Mini Mental State de Folstein	Dépistage de troubles cognitifs	Sur 30 points, appréciation rapide de l'orientation temporo-spatiale, de la mémoire, des praxies, du langage, des gnosies, du calcul et des fonctions exécutives.
ANTHROPOMETRIE	Appréciation de l'état nutritionnel	Index de masse corporelle, circonférence du mollet, circonférence brachiale et mesure du pli cutané tricipital
MNA Mini Nutritional Assessment	Dépistage des patients à risque de malnutrition	Score de dépistage sur 14 points. S < 11 évaluation globale sur 16 points. Echelle sur 30 points : moins de 17 points : mauvais état nutritionnel ; de 17 à 23,5 points : risque de malnutrition
APPUI UNIPODAL	Appréciation de l'équilibre	L'impossibilité de se maintenir debout sur 1 pied plus de 5 secondes est un facteur prédictif de chutes traumatiques
GET UP AND GO	Evaluation des transferts assis debout, de la marche et des changements de direction	Le sujet assis est invité à se lever, marcher 3 mètres, faire demi-tour, revenir vers son siège en faire le tour et s'asseoir de nouveau. Un score > 3 traduit un risque important de chute

Les bouleversements physiologiques liés à l'âge susceptibles de modifier l'activité des médicaments sont de plusieurs ordres. On distingue :

1. Modifications pharmacocinétiques :

Les modifications pharmacocinétiques induites par le vieillissement expliquent en partie l'incidence plus élevée des effets iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé. Les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique sont appréciés par la comparaison entre sujets jeunes et âgés des courbes de concentration dans le temps et des paramètres qui en sont dérivés (Tmax, Cmax, aire sous la courbe, demi vie, clairance plasmatique, volume de distribution). Les modifications de ces paramètres chez le sujet âgé traduisent les effets du vieillissement sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des drogues.

Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge :

Absorption :

- Diminution de la vidange gastrique*
- Augmentation du pH gastrique*
- Diminution de la motilité gastro-intestinale*
- Diminution du flux sanguin splanchnique*
- Diminution de l'efficacité des systèmes de transports actifs*

Distribution et transport :

- Diminution du compartiment hydrique*
- Augmentation de la masse grasse*
- Diminution de l'albuminémie*

Métabolisme :

- Diminution de la métabolisation hépatique des médicaments*
- Diminution de la masse hépatique*
- Diminution du débit sanguin hépatique*

Excrétion rénale :

- Diminution du flux sanguin rénal*
- Diminution de la filtration glomérulaire*
- Diminution de la sécrétion tubulaire*
- Diminution de la réabsorption tubulaire*

1.1. Modifications de l'absorption orale

Elles résultent :

- d'un allongement du temps moyen de la vidange gastrique
- de l'augmentation du pH gastrique,
- de la diminution de la surface digestive,
- de la diminution de la motilité gastro-intestinale,
- de la diminution du flux sanguin splanchnique,
- de la 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 donc peu avec l'absorption des médicaments et ne justifie pas chez le sujet âgé de modifications de posologies.

1.2. Modification de la distribution et du transport :

Le volume de distribution est le rapport entre la quantité de médicament dans l'organisme (les compartiments liquidiens ou la fixation par les tissus) sur sa concentration dans le sang. Il est modifié par l'âge et de façon différente selon les produits.

Avec l'âge, on observe :

- une diminution de l'eau totale de l'organisme augmentant le risque de surdosage pour les drogues hydrosolubles,
- en parallèle une augmentation de la masse grasse, augmentant les risques d'accumulation et de relargage prolongé pour les drogues liposolubles. Ainsi les BZD 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 5 jours chez le sujet âgé pour le chlorazépate,
- une diminution du taux d'albumine plasmatique et une réduction du nombre de ses sites de fixation, responsables d'une augmentation de la fraction libre active et de risques d'interactions compétitives pour les composés à forte affinité (AVK, sulfamides hypoglycémiantes, AINS, fibrates...).

1.3. Modification du métabolisme et de la clairance hépatique :

Une diminution du flux sanguin est observée avec l'âge. La diminution d'activité du CYT P450 est variable selon les individus. Par contre les mécanismes de conjugaison restent peu modifiés.

Le métabolisme hépatique est surtout diminué s'il est complexe (plusieurs étapes, enzymes de phase I) et donc seulement pour certains produits (propranolol, vérapamil, dextropropoxyphène, diazépam, lévodopa, naproxène).

Les biotransformations hépatiques des médicaments font intervenir des réactions de phase I (oxydation, réduction, déméthylation, hydrolyse) et des réactions de phase 2 (glucurunoconjugaison et sulfoconjugaison, méthylation, acétylation) pour lesquelles les effets du vieillissement ont été moins étudiés.

Avec l'âge, 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 et est soumise à des variations interindividuelles (facteurs génétiques, environnementaux, états pathologiques, polymédication...),
- de la masse hépatique (réduction de 35%),
- du flux sanguin hépatique, proportionnellement plus importante que la masse hépatique.

Ces deux derniers facteurs expliquent à eux seuls la diminution de la clairance hépatique d'un grand nombre de médicaments chez les sujets âgés.

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 de modifications de la posologie des médicaments.

1.4. Diminution de la clairance rénale :

L'élimination rénale est l'étape la plus modifiée par l'âge.

Au cours du vieillissement, on note une diminution :

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

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). Elle justifie d'utiliser pour les médicaments à élimination rénale exclusive ou prédominante des posologies adaptées à la fonction rénale.

Chez le sujet âgé, cette fonction rénale doit être appréciée sur la clairance de la créatinine. Le taux sérique de créatinine n'est effectivement pas un bon marqueur de la fonction rénale dans cette population en raison d'une diminution de la production de la créatinine avec l'âge, elle-même liée à la diminution de la masse musculaire. En pratique quotidienne, la détermination de la clairance de la créatinine est déterminée à partir de la formule de Cockroft – Gault :

Chez l'homme :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times 1,25}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

Chez la femme :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times 1,04}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

Tableau 1.2. :

<i>Insuffisance rénale en fonction de la clairance rénale</i>	
<i>LEGERE</i>	<i>60 à 80 ml/min</i>
<i>MODEREE</i>	<i>40 à 60 ml/min</i>
<i>SEVERE</i>	<i>20 à 40 ml/min</i>
<i>PRETERMINALE</i>	<i>< à 20 ml/min</i>

Globalement la masse néphrologique diminue avec l'âge. On peut estimer qu'au-delà de 75 ans la fonction rénale a diminué de moitié et donc tout patient âgé de plus de 75 ans est en insuffisance rénale modérée.

Au-delà de 75 ans, cette diminution physiologique de la fonction épuratrice doit conduire à éviter tout médicament néphrotoxique et à adapter les posologies des médicaments éliminés par voie urinaire.

Au total, en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement :

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

Les modifications pharmacologiques et leurs conséquences sur les personnes âgées sont synthétisées dans *l'annexe 1*.

2. Modifications pharmacodynamiques :

La pharmacodynamie est la capacité des organes cibles à répondre aux médicaments. L'impact du vieillissement demeure en général mal connu en dehors de quelque cas bien identifiés des gériatres :

- Système cardiovasculaire : sensibilité plus grande des barorécepteurs aux médicaments agissant sur le système nerveux autonome et aux hypotenseurs.
- Système nerveux central : modification de la neurotransmission surtout cholinergique : seuil de délire plus bas avec les anticholinergiques.
- Thermorégulation : perturbation avec des médicaments agissant sur le système nerveux autonome, risque d'hypothermie.
- Equilibre : troubles induits plus facilement par dépresseurs du SNC.

Il n'est pas possible de proposer des règles simples de choix et de prescription des médicaments chez le sujet âgé basés sur des critères pharmacocinétiques. Il n'est pas plus facile d'utiliser des critères pharmacodynamiques car dans les deux cas les variabilités inter et intra individuelles sont importantes et limitent la possibilité de prévoir activité, durée d'action et toxicité.

Le vieillissement s'accompagne donc :

- d'une modification de la sensibilité à de nombreux médicaments par altérations de la liaison avec leur récepteur ou par modifications concernant l'action de l'effecteur au niveau post-récepteur.
- d'une moindre efficacité des systèmes de contre-régulation.

Ces altérations pharmacodynamiques peuvent dans certains cas n'avoir aucune manifestation clinique ou au contraire entraîner un effet indésirable ou une inefficacité thérapeutique [48].

Ainsi,

- Dans le système cardio-vasculaire, la réponse hypotensive aux antihypertenseurs est majorée ; la sensibilité aux agonistes adrénergiques diminue avec l'âge et l'accélération du rythme cardiaque sous atropine, inhibiteurs calciques dihydropyridines ou dérivés nitrés est moins marquée ; l'action alpha-bloquante des phénothiazines, des antihistaminiques et des antidépresseurs tricycliques est

majorée, favorisant l'hypotension artérielle ; si le bénéfice de l'amiodarone chez les octogénaires est mal documenté, ses effets sur l'intervalle QT et le risque de torsade de pointe sont réels ; les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase indiqués dans la maladie d'Alzheimer majorent le risque de bradycardie, surtout en association avec des spécialités chronotropes négatives. Ainsi, la surveillance de l'électrocardiogramme doit être fréquemment renouvelée dans bien des cas.

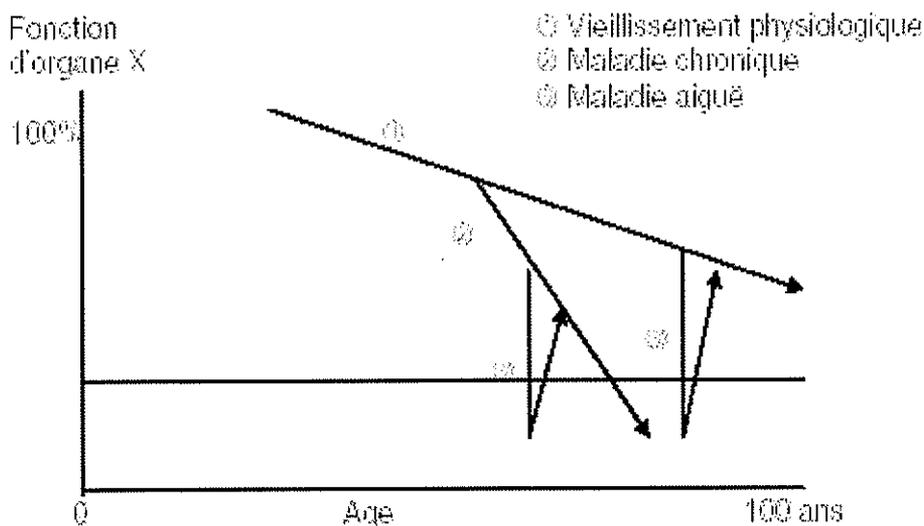
- La sensibilité du système nerveux central aux benzodiazépines, au métoprolol, à l'hydroxyzine et aux opiacés est augmentée et contribue à majorer le risque de syndrome confusionnel.
- La réponse bronchodilatatrice à la théophylline et aux bêtamimétiques (à l'exception des bronchodilatateurs inhalés) est diminuée
- Les hypothermies sont plus importantes et plus fréquentes sous phénothiazines, benzodiazépines, opioïdes et antidépresseurs tricycliques.
- L'altération de la tolérance glucidique est expliquée par une résistance majorée à l'insuline.

3. Notion de réserve fonctionnelle : le 1+2+3

Un schéma modélisant la décompensation du sujet âgé a été proposé par JP Bouchon en 1984 [14]. Ce raisonnement gériatrique ou « 1 + 2 + 3 de Bouchon » est particulièrement efficace pour la plupart des situations cliniques en gériatrie.

Figure 1-9. : « 1+2+3 »

Figure 1 : 1+2+3 en gériatrie (d'après J.P. Bouchon)
 J.P. Bouchon, 1+2+3 ou comment tenir d'être efficace en gériatrie. Rev Prat 1984, 34:888.



Sur ce schéma, l'abscisse donne l'âge du patient. En ordonnée, on représente la fonction d'un organe : au maximum 100% avec un seuil clinique d'insuffisance marquant la décompensation fonctionnelle (confusion, insuffisance cardiaque aiguë, chute...).

La courbe 1 représente les effets du vieillissement sur la fonction de l'organe (vieillesse cardiaque, vasculaire, rénale, cérébrale...). Le vieillissement isolé n'aboutit jamais en lui-même à la décompensation fonctionnelle.

La courbe 2 représente l'effet d'une maladie chronique qui vient se greffer sur les effets du vieillissement et altère la fonction de l'organe (coronaropathie, syndrome démentiel, hypertension artérielle...). La maladie chronique si elle évolue peut conduire au stade d'insuffisance (cardiopathie ischémique au stade d'insuffisance cardiaque globale). Cependant l'effet couplé du traitement et des adaptations fonctionnelles de l'organisme peut maintenir une capacité fonctionnelle suffisante quoique diminuée.

La courbe 3 représente le facteur aigu de décompensation : stress aigu, pathologie iatrogène, affection aiguë (broncho-pneumonie à l'origine d'un œdème pulmonaire aigu, prise d'un alpha bloquant pour un adénome prostatique à l'origine d'une chute traumatique au lever...).

Toutefois, le vieillissement reste un phénomène complexe et variable d'un individu à l'autre et d'un organe à l'autre. Dans la plupart des cas, on observe une diminution des capacités adaptatives conjointement à une réduction des réserves fonctionnelles aboutissant à un état de fragilité (*frail elderly*). A l'opposé, il est des situations où même dans le grand âge les capacités fonctionnelles restent optimales (*fit elderly*) ce qui traduit cette variabilité interindividuelle.

III. PARTICULARITES DEMOGRAPHIQUES DU LIMOUSIN

Sur le plan démographique, au cours de ces cinquante dernières années, la population âgée de 60 ans et plus a vu ses chiffres doubler (source INSEE). Les projections futures pour les deux prochaines décennies envisagent un accroissement conséquent des personnes très âgées (≥ 85 ans) de 69 % et de 42 % pour les 75 ans et plus. Compte tenu de ces données, il faut s'attendre à une hausse exponentielle de l'incidence annuelle des cancers dans cette frange de la population.

En 1999, les personnes âgées représentent 29% de la population totale et placent ainsi le Limousin au rang de région la plus âgée de France [49] (et d'Europe). Quoique plus modérée qu'au niveau national, le vieillissement du Limousin devrait perdurer dans les années à venir, et, si les tendances socio-démographiques du passé se poursuivent, quatre limousins sur dix seront âgés de plus de 60 ans à l'horizon 2030. Ce sont les personnes de 75 à 85 ans qui connaîtront les plus fortes progressions (génération baby boom).

Tableau 1-3. : Répartition de la population par tranche d'âge en Limousin

	Limousin	France entière (en millier)
Moins de 20 ans	138 473	14 951
De 20 à 59 ans	363 278	32 555
60 ans et plus	209 041	12 681
TOTAL	710 792	60 187

Source : INSEE – recensement de la population 1999

Au 1er janvier 2002, on chiffre à environ 200 000 le nombre des Limousins de plus de 60 ans, soit plus de 28 % de la population régionale [49]. En France, à la même date, ce taux approche les 20 %. Le Limousin se distingue aussi par une forte proportion de plus de 75 ans (11,6%).

Cette structure par âge élevée s'explique non seulement par un allongement de l'espérance de vie mais aussi un taux de fécondité faible et un solde migratoire positif aux âges élevés.

1. Profil des personnes âgées en Limousin :

Les plus de 60 ans sont pour la majorité des femmes (six femmes pour quatre hommes). Les trois quarts d'entre eux sont mariés. Seules 5,3 % des personnes âgées en Limousin ont choisi de résider en structures spécialisées ou en logements foyers. Avec l'avancée de l'âge de la retraite et l'amélioration de leur état de santé, les personnes âgées profitent désormais davantage de leur retraite (seuls 3,2 % sont encore actifs après 60 ans).

Tableau 1-4. : Part des 60 ans et plus en Limousin

	1975	1999	2015	2030
60 à 74 ans	21,4	17,6	19,3	21,6
75 à 84 ans	3,7	7,8	8,8	12,4
85 ans et plus	1,9	4,0	4,7	5,2
60 ans et plus	27,0	29,4	32,8	39,2

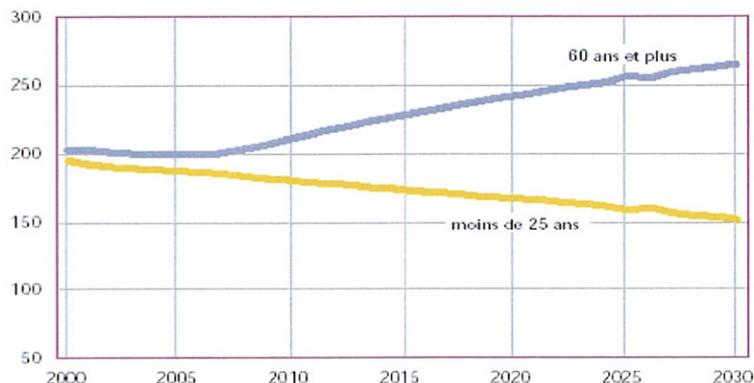
Source : Insee – recensement de la population - Omphale – Scénario U. Rapport Insee Avril 2005 : la population âgée en Limousin

Dans l'espace rural, la présence des personnes âgées est plus marquée encore. En 2002, 28,2% des limousins soit 200 000 personnes sont âgés de 60 ans et plus. Au niveau national, la proportion est de 20,6% soit plus de 7 points en dessous. Si le seuil de 60 ans est intéressant car assez proche de l'âge moyen de la fin d'activité professionnel, celui de 75 ans correspond aujourd'hui mieux à l'acceptation commune de la population « âgée » qu'on appelle « senior ». Les 11,6% de seniors distinguent là encore le Limousin ; aucune autre région ne dépassant 10% des personnes de 75 ans ou plus (moyenne nationale = 7,6%).

2. 2030 : les plus de 75 ans aussi nombreux que les moins de 25 ans :

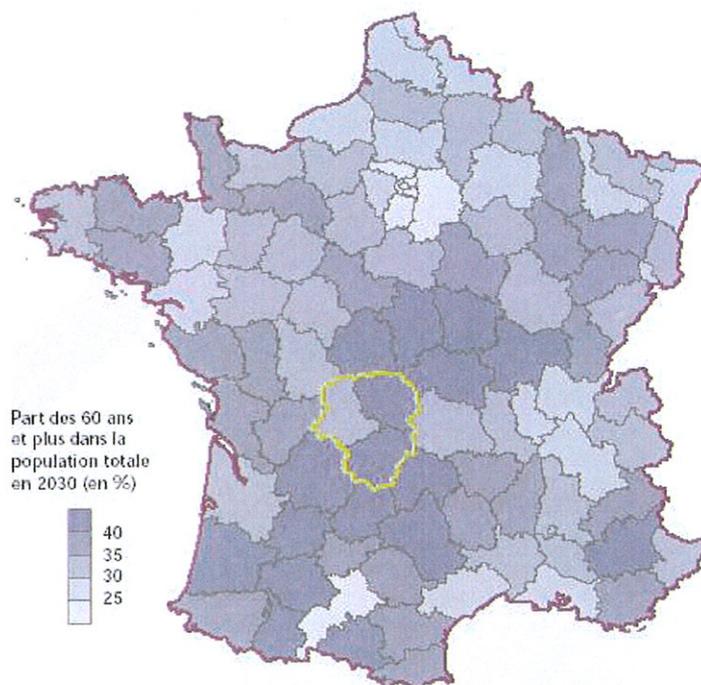
Selon les tendances démographiques observées, 4 limousins sur 10 seraient âgés de 60 ans et plus à l'horizon 2030. La part des seniors passerait elle de 11,6 à 18% de la population. On estime qu'en 2030, l'espérance de vie en Limousin serait de 81 ans pour les hommes et 88 ans pour les femmes.

Figure 1-10. : Les moins de 25 ans et les 60 ans et plus en Limousin (en milliers)



Source : Insee – recensement de la population - Omphale – Scénario U. Rapport Insee Avril 2005 : la population âgée en Limousin

Figure 1-11. : Estimation du vieillissement en France et en Limousin en 2030



Source : Insee – recensement de la population - Omphale – Scénario U. Rapport Insee Avril 2005 : la population âgée en Limousin

3. Femmes âgées plus nombreuses :

Les femmes âgées sont plus aujourd'hui plus nombreuses que les hommes âgés : à partir de 75 ans on compte 5 femmes pour 3 hommes. Les femmes nonagénaires sont même trois fois plus nombreuses que leurs homologues masculins [49].

IV. CANCER ET SUJET AGE

1. EPIDEMIOLOGIE

La probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge. Plus de la moitié des cancers surviennent après 60 ans.

Plus de 50% des cas nouveaux de cancers et 67% de tous les décès par cancers surviennent chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Un cancer sur quatre survient après 75 ans. Les deux cancers prédominants chez l'homme de plus de 65 ans sont les cancers de la prostate et du poumon. Le cancer du sein reste le plus fréquent chez la femme de plus de 65 ans.

Alors que le taux de guérison chez les enfants et les adultes jeunes a progressé, la mortalité par cancer a augmenté de 17% chez le sujet de plus de 55 ans. Les taux de survie sont plus bas chez les personnes âgées pour la plupart des cancers au même stade. Le diagnostic est souvent porté tardivement par négligence. Environ 20% des patients âgés attendent près d'un an avant de consulter pour des symptômes clairement définis. Le cancer du sujet âgé est un problème important de santé publique, d'autant plus que les tranches d'âges les plus élevées sont en perpétuelle augmentation.

2. PARTICULARITES DE LA CANCEROLOGIE DU SUJET AGE

Chez les personnes âgées, le cancer s'ajoute fréquemment à d'autres pathologies chroniques. Ainsi, chez les patients âgés cancéreux, on observe une prévalence de 20 à 30% des pathologies cardiaques, 21 à 36% des pathologies vasculaires, 14 à 25% des pathologies pulmonaires, 30 à 40% des pathologies de l'appareil locomoteur et 25 à 30% d'altérations de la fonction cognitive.

La perte de la fonction rénale, immunitaire, pulmonaire liée au vieillissement et la capacité des patients à tolérer les produits doivent être prises en compte dans les stratégies thérapeutiques.

Chez les personnes âgées, la maladie est diagnostiquée à un stade plus avancé que chez les sujets plus jeunes [50], le bilan est réduit et les traitements sont allégés [51]. Il existe donc des barrières qui interdisent à ces personnes de bénéficier de soins identiques à ceux des plus jeunes. Les personnes âgées ont souvent une idée fautive du cancer qui les conduit à consulter tardivement. De leur côté, les médecins peuvent avoir une mauvaise appréciation des possibilités thérapeutiques offertes, alors qu'il apparaît possible de traiter ces patients avec une intention curatrice sans effet secondaire majeur. La difficulté réside dans la sélection des patients compte tenu de l'hétérogénéité de la population dite âgée.

2.1. Comportement du cancer en fonction de l'âge

Il existe des différences d'évolution du cancer en fonction de l'âge qui s'expriment cependant de façons très variables. Le type histologique des cancers peut changer en fonction de l'âge pour certaines tumeurs, comme le cancer de la thyroïde, du sein ou du poumon. Les récepteurs des oestrogènes sont plus fréquents chez les personnes âgées.

Toutefois la question de savoir si les cancers du sujet âgé ont une évolution plus lente et moins agressive que ceux du plus jeune n'a pas de réponse. Les études épidémiologiques suggèrent au contraire que la survie à cinq ans des sujets âgés pour certains cancers est moins importante que celle des plus jeunes. Cependant, de nombreux facteurs comme les comorbidités, les conditions liées à l'âge, le diagnostic plus tardif voire l'absence de traitement optimal jouent plus que l'évolution du cancer lui-même sur le pronostic de la maladie et ne permettent donc pas de conclure de manière formelle [52].

2.2. Problème diagnostique

Une enquête récente [52] indique que 22% des sujets âgés pensent que le cancer est contagieux et que lorsqu'on en est atteint, il est déjà trop tard. Certains pensent même que les cancers peuvent avoir une cause accidentelle ou liée à un stress psychologique. Un autre mythe important repose sur la douleur. Ainsi, beaucoup de personnes âgées pensent que la douleur est le symptôme le plus précoce du cancer. Aussi, il n'y a pas lieu de s'inquiéter en l'absence de douleur. Ceci constitue donc dans d'innombrables cas un retard très préjudiciable au diagnostic. Un autre obstacle au diagnostic précoce est basé sur l'importance de la comorbidité chez les

personnes âgées. Ainsi, la présence de certaines maladies chroniques telles que les affections cardio-vasculaires, l'arthrose, le diabète, l'emphysème peut être source de certains symptômes en particulier généraux tels que l'asthénie, l'anorexie, la perte pondérale, qui sont fréquemment observés au cours des cancers, et qui peuvent dès lors être attribués aux pathologies dégénératives sus évoquées ou à l'âge. Quoiqu'il en soit, l'entourage proche du patient ainsi que le corps médical commettent souvent la même erreur, source de retard au diagnostic de cancer.

A tous ces éléments, s'ajoutent d'autres barrières au traitement du cancer chez le sujet âgé. En effet, malgré le lien évident entre l'âge et le cancer, nous savons que les personnes âgées ont tendance à voir leur maladie diagnostiquée à un stade plus avancé que les plus jeunes. Cela suggère l'existence d'obstacles qui empêchent ces personnes d'accéder rapidement au système de santé. Le diagnostic précoce de cancer peut conduire à de meilleures chances de guérison. Aussi est-il impératif d'identifier les véritables raisons de ce retard au diagnostic.

Dans notre société moderne plutôt tournée vers la jeunesse, les personnes âgées sont considérées comme un groupe homogène d'individus en déclin mental et physique et dont l'utilité productive est limitée [54].

2.3. Problème thérapeutique

En ce qui concerne la prise en charge des cancers chez les personnes âgées, la vulnérabilité du grand âge face à des thérapeutiques oncologiques repose sur l'interaction entre pathologie tumorale, un organisme vieillissant, affaibli et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques agressives. Ce triptyque nécessite une évaluation approfondie à la recherche de critères de fragilité qui pourraient rendre délétère toute tentative thérapeutique au point de « *rendre le remède pire que le mal* ».

Pour certains auteurs, l'oncologie gériatrique débute lorsque l'état de santé du patient interfère, du fait de son âge et des modifications associées, avec les processus décisionnels tels qu'ils auraient été appliqués à la population générale.

Sur le plan fonctionnel, 17 à 22% de ces patients sont dépendants pour au moins une des activités de la vie quotidienne. Ce sont donc particulièrement les personnes âgées « fragiles » (polypathologiques, très âgées, ayant des troubles des fonctions supérieures...) qui posent le plus de difficulté dans la prise en charge oncologique [55,56].

La prise en charge du cancer laisse transparaître une discrimination implicite dans l'accès aux soins, sur la base de trois paramètres :

- selon l'âge du sujet, la médiane d'âge des patients qui ont accès aux centres les plus spécialisés étant inférieure à la médiane de l'ensemble des personnes atteintes de cancers,
- selon la proximité géographique et l'accès et le recours à des structures spécialisées aussi bien en oncologie qu'en gériatrie.

D'autre part, la motivation des services de cancérologie à s'occuper de patients octogénaires ou ayant une comorbidité notable semble souvent modeste. Ceci est lié au fait que beaucoup de ces patients ne sont pas admis dans ces services et sont traités dans des services de médecine ou de chirurgie générale, parfois de médecine gériatrique et n'entrent dans aucun protocole de recherche (d'autant que la limite d'âge pour l'inclusion dans les essais cliniques est très souvent de 65 ou 70 ans).

Le déficit d'informations sur le maniement des médicaments anticancéreux chez le sujet âgé est également un problème. Les études concernant aussi bien les médicaments que les stratégies thérapeutiques sont très peu nombreuses chez le sujet âgé ; lorsqu'elles existent, elles ont été réalisées sur des sujets âgés à vieillissement réussi. Il est pourtant capital de comprendre les déterminants physiologiques de la variabilité des effets des médicaments dans les populations âgées et de connaître leurs effets sur les comorbidités.

Ainsi, la plupart des stratégies de dépistage, les recommandations thérapeutiques et les données médicales sont fondées sur des études dont la plupart ont pour critère d'exclusion un âge supérieur à 65 ou 75 ans. Par exemple, la prescription des chimiothérapies chez les personnes âgées n'est pas, à l'heure actuelle, totalement inscrite dans la logique médicale [57].

Par exemple, sur les 16 396 patients consécutivement inclus dans 164 essais thérapeutiques conduits par le Southwest Oncology Group entre 1993 et 1996, seulement 24% étaient âgés de plus de 65 ans alors que les données indiquent que 63% des patients atteints par les cancers étudiés font partie de cette tranche d'âge [58].

De la même manière, une autre étude a montré que la possibilité de participer à un essai thérapeutique n'était proposée seulement qu'à 35% des femmes ayant un cancer du sein âgées de plus de 65 ans comparé à 51% des femmes plus jeunes [60].

Aussi, peu de données sur la chimiothérapie des sujets âgés sont encore actuellement disponibles. Pourtant, la population gériatrique possède des caractéristiques qui doivent être prises en compte dans la prise en charge de ces patients. Le manque de données issues de la recherche peut amener la réticence des praticiens à traiter les sujets âgés par crainte d'induire des toxicités dans la majorité des cas, ce d'autant que leur espérance de vie est souvent considérée, de manière erronée, comme réduite.

La stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie et des comorbidités. Le cancer du patient âgé a tendance à être sous-traité. La plupart des essais cliniques excluent les patients de plus de 65-70 ans sur l'éventuelle probabilité d'une plus grande toxicité de la chimiothérapie.

Une étude réalisée à partir des données du registre de Côte-d'Or [60] a montré que la radiothérapie adjuvante dans le cancer colorectal, qui a fait sa preuve dans la prévention des rechutes, restait moins pratiquée chez les sujets plus âgés à stade égal (25% des 75 ans et plus *versus* 49,5% pour les moins de 65 ans). Elle était d'ailleurs moins pratiquée dans les hôpitaux généraux (33%) que dans les CHU ou les CLCC (47%).

Une seconde étude à partir des registres de Côtes d'Or et de Saône et Loire a montré que, si la pratique de la chimiothérapie s'est beaucoup développée pour les stades III, on observe une très grande variation au cours du temps et une grande différence selon l'âge. Entre 1989 et 1997, le pourcentage de chimiothérapie adjuvante est passé de 14 à 86 % des cas pour les moins de 65 ans, de 12 à 75 % pour les 65 – 74 ans et seulement de 1,3 à 24,4 % pour les 75 ans et plus [60].

Or des études ont montré que la chimiothérapie adjuvante est aussi bénéfique et aussi bien tolérée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes. On peut donc considérer que les sujets de plus de 75 ans étaient sous-traités à la date de cette étude.

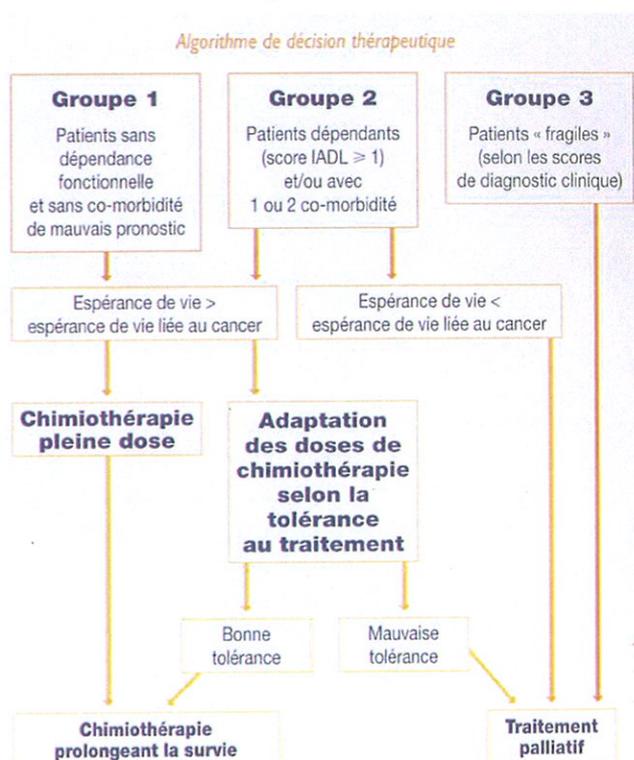
Le déficit d'informations sur le maniement des médicaments anticancéreux chez les sujets âgés est aussi un problème pour les cliniciens. Les études concernant aussi bien les médicaments que les stratégies thérapeutiques sont très peu nombreuses et, lorsqu'elles existent, ont été réalisées sur des sujets âgés à "vieillesse réussie". Il est pourtant capital de comprendre les déterminants physiologiques de la variabilité des effets des médicaments dans les populations âgées et de connaître leurs effets sur les comorbidités.

En cancérologie du sujet âgé, la décision doit suivre une ligne rigoureuse afin de mettre en oeuvre le traitement approprié dans les meilleures conditions. L'âge par lui même ne doit pas être le seul critère de la décision médicale. L'approche gériatrique multimodale du malade doit aider à faire la part entre les patients qui bénéficieront d'un traitement curatif et ceux chez qui une approche uniquement palliative est nécessaire.

Le diagnostic et les traitements ne doivent plus se baser uniquement sur l'âge du patient. Les protocoles de traitement, les ajustements thérapeutiques doivent être corrélés à la physiologie, à l'état de santé et au désir du patient.

Un travail mené par L. Balducci et M. Extermann a permis de rapprocher les données issues des travaux de la gériatrie des contraintes de la chimiothérapie anticancéreuse chez le sujet âgé. Un algorithme décisionnel de prise en charge est ainsi proposé. Il repose sur une classification des patients selon trois groupes à niveau de risque croissant [61].

Figure 1-12. :



Les notions de vulnérabilité et de fragilité d'un patient âgé vont permettre de prendre des décisions thérapeutiques selon l'état morbide et de dépendance du patient. Ce sont par exemple les critères ADL et IADL traités précédemment.

Pour les sujets « fragiles » du groupe 3 (c'est à dire dépendant avec au moins trois co-morbidités), un traitement anticancéreux par chimiothérapie risque d'être moins dangereux que pour les autres patients inclus dans les autres groupes.

En revanche, la correction de certains facteurs de dépendance et de co-morbidité chez un patient « vulnérable » (c'est-à-dire partiellement dépendant et une ou deux co-morbidités) permet de lui proposer un traitement plus agressif, si sa probabilité de survie est supérieure à celle du cancer. Un patient fragile, dont on sait qu'il ne tolérera pas de traitement anticancéreux agressif et dont la probabilité de survie risque de souffrir de conditions indépendantes du cancer, devrait bénéficier d'une prise en charge plus palliative.

C'est dans le groupe intermédiaire que prend toute la place d'une expertise de Pharmacie Clinique. Le groupe 2 est un groupe très hétérogène et représente environ 60 % des patients âgés cancéreux. Il est déterminant d'améliorer leur approche et d'affiner leur évaluation afin de mieux les sélectionner [60]. Cette appréciation nécessite non seulement de prendre en compte l'état de dépendance du patient dans la détermination du pronostic et dans le processus de décision thérapeutique au même titre que l'état général mais aussi les morbidités associées, l'histoire naturelle de la maladie tumorale [62]...

Une évaluation gériatrique peut devenir nécessaire chez certains patients âgés, susceptibles de souffrir des effets d'une chirurgie lourde et d'une hospitalisation prolongée. C'est souligner à nouveau l'intérêt d'une discussion consensuelle multidisciplinaire cancérologique et médicale pour la prise de décision thérapeutique chez les patients atteints de plusieurs pathologies de gravité différente [63, 64].

V. LE BON USAGE DES MEDICAMENTS CHEZ LA PERSONNE AGEE

Parmi les actions visant à améliorer l'état de santé d'une population, la prescription médicamenteuse constitue un axe majeur. Cependant, toute prescription doit être précédée d'une évaluation du rapport bénéfice / risque proposé. En effet, la prescription d'un médicament expose à des risques allergiques, des effets indésirables, un surdosage, des interactions médicamenteuses auxquels s'ajoutent pour certaines spécialités le risque de syndrome de sevrage et d'effet rebond en cas d'arrêt inopiné du traitement. Du fait du vieillissement progressif de la population française, l'identification des déterminants des bénéfices et risques des médicaments dans la population âgée devient un véritable enjeu de santé publique.

1. Limiter le nombre de médicaments prescrits :

L'incidence des effets indésirables est proportionnelle au nombre de médicaments consommés. Elle augmente aussi avec la durée d'utilisation des médicaments et se trouve majorée en situation de traitement chronique. Il est logique de penser que l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments peut conduire à additionner le risque d'effet indésirable de chacun des médicaments utilisés, et à majorer les risques d'interactions entre les médicaments utilisés.

Dans les situations de polymédication, une façon simple et efficace de diminuer le risque de survenue des effets indésirables des médicaments est de réduire leur nombre au strict minimum. Bien sûr, l'objectif n'est pas de supprimer tout accès des personnes âgées aux médicaments et de les priver ainsi des possibilités thérapeutiques visant à améliorer leur qualité de vie ; il s'agit plutôt d'éviter l'utilisation de médicaments ayant un faible intérêt pour le patient. Plusieurs démarches peuvent être proposées pour atteindre cet objectif avec la participation active du patient.

2. Eduquer le patient et son entourage :

Il semble important d'expliquer au patient et à son entourage l'intérêt des thérapeutiques médicamenteuses mais aussi leurs limites et leur danger potentiel. Aussi, il est important que le patient accepte de parler librement des médicaments consommés hors prescription. Le pharmacien accepte le principe que le patient pratique une certaine automédication et doit chercher à l'encadrer plutôt qu'à la nier ou la refuser. En effet, l'automédication peut faire l'objet de conseils pour limiter sa dangerosité et le risque d'interaction avec des médicaments prescrits.

L'éducation du patient est souvent difficile et nécessite de consacrer beaucoup de temps et de faire preuve de patience. Cette éducation se heurte quelquefois à des messages contradictoires issus d'autres professionnels de santé, à des fausses croyances du patient concernant l'effet de certains médicaments. Dans certains cas, elle peut aussi se heurter à des troubles psychopathologiques du patient proches dans certains cas de comportements addictifs ou d'anxiété avec troubles paniques à l'idée d'interrompre l'usage d'une substance [65].

3. Hiérarchiser les traitements médicaux et le bénéfice attendu :

En situation de polymédication, la hiérarchisation des traitements est une approche qui permet d'identifier les médicaments dont l'interruption peut être envisagée sans inconvénient pour le patient. Cette démarche impose d'engager une réflexion sur chaque médicament utilisé en explicitant pour chacun d'entre eux l'indication, l'objectif recherché et l'effet escompté. A cette occasion, il est utile aussi de s'interroger sur la pertinence du diagnostic qui a conduit à prescrire ce médicament.

Le principe de hiérarchisation consiste à classer les médicaments prescrits du plus utile au moins utile. Ce classement doit s'efforcer de privilégier les médicaments dont l'efficacité est bien établie et ceux dont l'effet escompté peut contribuer à améliorer la qualité de vie. Il est très utile de discuter avec le patient de ce classement pour tenir compte de son avis concernant les problèmes les plus gênants pour sa vie quotidienne [66].

Il est nécessaire de faire participer le patient au choix des médicaments à arrêter et de discuter avec lui des modalités d'arrêt. Pour certains patients, les modalités peuvent être négociées (réduction progressive des doses avant l'arrêt). Certains

médicaments nécessitent d'ailleurs pour être arrêtés des précautions particulières afin d'éviter des phénomènes de rebond ou de sevrage : benzodiazépines, clonidine et de façon générale les psychotropes utilisés de façon très prolongée.

Tableau 1-5. : Hiérarchisation des thérapeutiques médicamenteuses utilisées chez le patient âgé [67]:

Niveau de priorité	Haut niveau	Bas niveau
Indication	<i>bien établie et validée</i>	<i>mal établie et douteuse</i>
Diagnostic correspondant à l'indication chez le patient	<i>Certaine</i>	<i>douteux et mal documenté</i>
Effet attendu sur la qualité de vie	<i>Important</i>	<i>mal documenté ou modeste</i>
Profil de tolérance	<i>Bon</i>	<i>Mauvais</i>
Interactions médicamenteuses	<i>Non</i>	<i>Nombreuses</i>

4. Ajuster les doses :

Il faut tenir compte des caractéristiques individuelles du patient (âge, sexe, poids, albuminémie, clairance de la créatinine) et des propriétés pharmacologiques du médicament pour choisir sa posologie chez le sujet âgé.

Pour nombre de médicaments, il est approprié de réduire la posologie chez le sujet âgé par rapport à celle habituellement recommandée chez un adulte plus jeune (*tableau 1-6.*).

Toutefois cette règle ne s'applique pas à tous les médicaments car pour certains, la réduction de posologie peut conduire à une inefficacité thérapeutique. Il faut rappeler que les réductions de posologie concernent surtout les médicaments à marge thérapeutique étroite, ceux dont l'élimination est essentiellement rénale, ceux dont le métabolisme est hépatique, ceux dont la fixation protéique est importante. Quand cette réduction est nécessaire, elle est indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui figure dans la majorité des médicaments dans le dictionnaire VIDAL. Le *tableau 1-6.* montre quelques exemples de médicaments dont la posologie doit être adaptée en cas de prescription chez le sujet âgé.

Lorsque l'effet attendu du médicament n'est pas requis de façon urgente, il est peut être prudent d'appliquer l'adage de prudence « *start slow, go slow* » consistant à débiter le traitement à dose faible et à augmenter la dose progressivement en surveillant les manifestations de l'effet thérapeutique ou d'effets indésirables.

Pour les médicaments de maniement difficile à marge thérapeutique étroite, il est possible de s'aider du dosage plasmatique du médicament pour ajuster la posologie au cours du traitement. Le dosage du médicament, réalisé après au moins 5 demi-vies, permet de mesurer la concentration du médicament à l'état d'équilibre (*steady state*). Lorsque le taux plasmatique n'est pas dans la fourchette thérapeutique, la dose doit être ajustée pour atteindre cet objectif. Le dosage du médicament peut aussi être utile lorsqu'on s'interroge sur un effet indésirable concentration-dépendant. Parmi les médicaments dont les dosages plasmatiques sont les plus fréquemment utilisés en pratique courante gériatrique, on peut citer la digoxine, la théophylline, l'acide valproïque, les aminosides.

Tableau 1-6. : Exemples de médicaments dont la posologie doit être systématiquement diminuée chez les sujets âgés (liste non exhaustive)

Principales caractéristiques	Exemples
Élimination par voie rénale	<i>Digoxine, aminosides</i>
Forte liaisons aux protéines plasmatiques	<i>Sulfamides hypoglycémiants, AINS, AVK, Salicylés, phénytoïne, diazépam, lorazépam, ceftriaxone, naproxène</i>
Forte extraction hépatique	<i>propranolol, verapamil, nifédipine, molsidomine, labétolol, lidocaïne</i>
Effet majoré chez les sujets âgés	<i>AVK, vasodilatateurs, benzodiazépines, sédatifs, anticholinergiques</i>
Systèmes de contre-régulation moins efficaces	<i>anti-hypertenseurs, bêta-bloquants, anticholinergiques, diurétiques, AINS, neuroleptiques, médicaments sédatifs, médicaments hypoglycémiants</i>

5. Eviter les interactions médicamenteuses :

En situation de polymédication, le risque d'interactions médicamenteuses est important. Le nombre de médicaments pouvant donner lieu à des interactions étant très élevé, il devient difficile de connaître toutes les interactions possibles. Aussi, il ne faut pas hésiter à consulter les dictionnaires ou les bases de médicaments.

Il faut bien sûr ne jamais associer deux médicaments de la même classe pharmacologique comme par exemple deux AINS, deux sulfamides hypoglycémiants, deux benzodiazépines, deux bêtabloquants, deux diurétiques thiazidiques... L'utilisation de deux médicaments ayant des effets pharmacologiques similaires doit être aussi évitée : diurétique de l'anse et diurétique thiazidique ; aspirine et un autre anti-inflammatoire non stéroïdien ; inhibiteur de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II... Les médicaments inhibiteurs et inducteurs enzymatiques doivent être bien connus car ils peuvent entraîner une augmentation ou une diminution du métabolisme hépatique de nombreux médicaments.

Tableau 1-7. : Médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques et substances à risque interactif (selon VIDAL 2006)

Substances à risque interactif	Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques
<ul style="list-style-type: none"> + Clozapine + Tacrine + Théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> + Enoxacine + Fluvoxamine 	<ul style="list-style-type: none"> + Alcool (chronique) + Tabac
<ul style="list-style-type: none"> + Anticoagulants oraux : <i>acénocoumarol, warfarine</i> + Phénytoïne 		<ul style="list-style-type: none"> + Millepertuis
<ul style="list-style-type: none"> + Antiarythmiques : <i>flécaïne, propafénone</i> + Thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> + Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : <i>fluoxétine, paroxétine</i> + Quinidine 	<ul style="list-style-type: none"> + Antiépileptiques : <i>carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</i>
<ul style="list-style-type: none"> + Alcaloïdes de l'ergot de seigle + Antiarythmiques : <i>amiodarone, disopyramide</i> + Benzodiazépines et apparentés : <i>midazolam, triazolam, zolpidem</i> + Cisapride + Ifosfamide + Immunosuppresseurs : <i>ciclosporine, tacrolimus</i> + Opioïdes : <i>alfentanil, fentanyl, méthadone</i> + Pimozide + Sildénafil + Statines : <i>simvastatine, atorvastatine, cerivastatine</i> 	<ul style="list-style-type: none"> + Jus de pamplemousse + Amiodarone + Antagonistes du calcium : <i>verapamil, diltiazem</i> + Antifongiques azolés : <i>kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole</i> + Antiprotéases : <i>ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir</i> + Macrolides : <i>erythromycine, clarithromycine, josacine</i> 	<ul style="list-style-type: none"> + Anti-infectieux : <i>rifabutine, efavirenz, névirapine, griséofulvine</i>

6. Eviter l'utilisation des médicaments inappropriés en gériatrie

Certaines prescriptions médicamenteuses sont considérées comme inadaptées chez les sujets âgés en raison d'un profil de tolérance défavorable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques et / ou en raison d'une efficacité douteuse. Cette notion générale largement admise pour certains médicaments (anticholinergiques) a été précisée et explicitée par un groupe de chercheurs gériatres et pharmacologues aux Etats-Unis [18, 68, 69, 70]. Leurs travaux ont d'ailleurs abouti à l'élaboration d'une liste de classes thérapeutiques ou molécules dont la prescription peut être considérée comme inappropriée chez les sujets âgés. Cette liste aussi appelée critères de Beers du nom du premier auteur de la publication décrivant ces critères et leur mode d'élaboration a été utilisée dans de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques et avec succès pour diminuer la fréquence des effets indésirables des médicaments chez les sujets âgés vivant en institution gériatrique. Cette liste pourrait être utilisée en pratique médicale courante afin de repérer dans une ordonnance les médicaments dont la prescription n'est habituellement pas pertinente en gériatrie.

Tableau 1-8. : Critères explicites de traitements médicamenteux inappropriés chez les personnes âgées [18, 68, 69, 70, 71].
(Un médicament peut apparaître dans plusieurs critères).

Classe thérapeutique ou principe actif	REMARQUES
Propoxyphène : dextropropoxyphène seul ou associé	Peu d'avantages / paracétamol seul, et risque d'hypoglycémies graves chez les sujets âgés
Indométacine	Bénéfice / risque inférieur aux autres AINS
Phénylbutazone	Bénéfice / risque inférieur aux autres AINS
Pentazocine	Bénéfice / risque inférieur aux autres antalgiques de la même classe
Métoclopramide, métopimazine	Antiémétique donnant des effets extrapyramidaux (dompéridone exclue car risque plus faible)
Relaxants musculaires et antispasmodiques	Mauvaise tolérance et effets anticholinergiques
Benzodiazépines hypnotiques de demi-vie longue ≥ 20 heures ; NOCTRAN [®] , LIBRAX [®]	Demi-vie plus longue chez les personnes âgées, risque de sédation, chutes et fractures
Amitriptyline et autres antidépresseurs tricycliques	Propriétés anticholinergiques et sédatives
Méprobamate	Effet sédatif
Benzodiazépines à doses élevées	Risque d'addiction et sédation
Disopyramide	Propriétés inotropes négatives et anticholinergiques > aux autres anti-arythmiques
Digoxine à doses élevées	Risque d'intoxication digitalique
Dipyridamole	Cause possible d'hypotension orthostatique
Methyldopa	Risque de bradycardie, dépression, préférer les autres anti-hypertenseurs
Réserpine	Risque de dépression, sédation, hypotension orthostatique, préférer les autres anti-hypertenseurs
Chlorpropamide	antidiabétique oral, sulfamide hypoglycémiant à demi-vie longue
Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques seuls ou associés	Propriétés anticholinergiques et effets toxiques, efficacité limitée aux doses tolérées chez les sujets âgés, à éviter surtout à long terme
Antihistaminiques H1 et anticholinergiques	Médicaments antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques
Diphenhydramine et scopolamine	Propriétés anticholinergiques
HydérGINE et vasodilatateurs cérébraux (déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé)	Inefficaces aux doses étudiées dans le traitement de la démence ou d'autres troubles
Supplémentation en fer à fortes doses	Troubles digestifs
Barbituriques	Effets secondaires > aux autres sédatifs ou hypnotiques, risque addictif, à réserver pour l'épilepsie
Ticlopidine	Plus toxique que l'aspirine. Jamais en première intention
Association de deux ou plus psychotropes de la même classe (2 NL, 2 BZD...)	Majoration du risque d'effet indésirable
Association de deux ou plus AINS	Majoration du risque d'effet indésirable

Cette approche est utile car au niveau d'une population de sujets âgés, une fréquence élevée de prescription d'un médicament inapproprié indique généralement qu'une proportion sans doute importante de patients est exposée à un risque évitable. Toutefois cette approche ne permet pas de repérer toutes les prescriptions inappropriées (mauvaise indication par exemple).

Cette liste n'est donc qu'un outil permettant d'intervenir et de diminuer le risque d'effets indésirables des médicaments.

7. Sécuriser les prises médicamenteuses

En situation de polymédication, la gestion des prises médicamenteuses peut devenir très complexe pour les patients quel que soit leur âge. De plus, certains sujets âgés peuvent avoir des troubles moteurs, sensoriels ou cognitifs qui rendent encore plus difficile la gestion de cette complexité. Plusieurs types d'actions peuvent contribuer à simplifier et à sécuriser la prise des médicaments.

La réduction du nombre de prises médicamenteuses est une première approche. Il est possible de choisir les spécialités et les formes galéniques permettant une prise unique et grouper lorsque cela est possible les prises médicamenteuses.

L'utilisation d'un semainier permet aussi d'éviter les erreurs pour les traitements complexes. Le semainier peut être rempli par une infirmière ou par un membre de l'entourage. Chez certains patients, notamment atteints de troubles cognitifs, la capacité à prendre seul ses médicaments doit être soigneusement évaluée. La recherche systématique de troubles cognitifs chez les sujets âgés recevant des médicaments de façon prolongée peut permettre d'identifier les sujets à risque et peut inciter à encadrer de plus près les prises médicamenteuses par un membre de l'entourage ou par un professionnel de santé.

Certaines formes galéniques sont à éviter : l'utilisation de médicaments en gouttes buvables doit être absolument évitée chez certains sujets âgés en raison d'un risque élevé d'erreurs de la part du patient.

Pour certaines formes galéniques, il est important de vérifier la capacité du patient à pouvoir les utiliser : médicaments inhalés, collyres, comprimés sécables... Certains patients ont des difficultés pour ôter les comprimés ou gélules de leur emballage individuel ou de couper des comprimés sécables [69].

8. Diagnostiquer les effets indésirables des médicaments

Il est important de savoir repérer lorsqu'ils se produisent les effets indésirables des médicaments chez les sujets âgés. Leur diagnostic n'est pas toujours facile. Le contexte de polyopathie expose au risque de considérer de nouveaux symptômes comme la manifestation d'une des maladies. Aussi, chez la personne âgée, il faut avoir devant tout nouveau symptôme le réflexe de penser systématiquement à

l'éventualité d'un effet indésirable d'un médicament. L'absence de diagnostic d'un effet indésirable d'un médicament peut conduire à la poursuite du traitement responsable et souvent à la prescription d'un autre médicament visant à atténuer les manifestations de cet effet indésirable. Dans certains cas, il peut se former ainsi de véritables enchaînements successifs de « iatropathologies ». Par exemple, un homme âgé est vu pour des épisodes d'agitation nocturne, un neuroleptique est prescrit ; l'agitation se majore ce qui conduit à augmenter les doses et à ajouter une benzodiazépine à faible dose ; le patient devient apathique et ralenti durant le jour et reste agité la nuit, une incontinence urinaire apparaît ; le diagnostic de dépression est évoqué et un médicament antidépresseur est prescrit... A chacune de ces étapes, il était aussi possible d'envisager la possibilité que ce nouveau symptôme soit un effet indésirable d'un des médicaments reçus. Le diagnostic d'effet indésirable d'un médicament est dans la pratique souvent difficile. Il est basé sur une notion de vraisemblance, de délai d'apparition, sur la régression à l'arrêt du médicament responsable. Rappelons qu'il est important de signaler les effets indésirables des médicaments aux centres de Pharmacovigilance.

9. Evaluer l'observance

Au même titre que l'adulte plus jeune, le sujet âgé est à risque de faire des erreurs d'observance. Les erreurs les plus fréquentes sont les omissions de prises, puis viennent les erreurs de doses (sur- ou sous-dosages), le non respect des conditions de prises.

La fréquence de la mauvaise observance semble la même chez le sujet âgé que dans la population générale à facteurs de risque identiques. Mais les patients âgés cumulent plusieurs facteurs de risque et sont plus vulnérables aux conséquences des erreurs de prise en raison notamment de leur plus grande sensibilité à l'iatrogénie et aux interactions médicamenteuses. Entre 5 et 10% des hospitalisations seraient en rapport avec un défaut d'observance [72]. L'évaluation de l'observance est indispensable.

Facteurs de risque de mauvaise observance chez le sujet âgé [73] :

- ÷ *En rapport avec le patient* : Dépression, démence, incapacité fonctionnelle (vision, troubles moteurs, douleurs), perte d'autonomie, isolement social et familial. La sévérité de la maladie semble améliorer l'observance.
- ÷ *En rapport avec le traitement* : polymédication (> 5 médicaments / jour), fréquence journalière des prises, présence ou craintes d'effets indésirables.
- ÷ *En rapport avec la relation patient / soignant* : Prescripteurs multiples, faible implication des professionnels dans le problème de l'observance.

Figure 1-13. : Les dix règles de prescriptions applicables aux personnes âgées

(D'après l'OMS) :

1. *S'interroger sur la nécessité de prescrire des médicaments. Le diagnostic étiologique est-il juste et complet ? Le traitement médicamenteux est-il vraiment nécessaire ?*
2. *Ne prescrire que lorsqu'on a la certitude d'un bénéfice thérapeutique. Bien réfléchir avant de prescrire des médicaments susceptibles d'avoir des effets secondaires importants et envisager les autres possibilités*
3. *Penser à la posologie. Est-elle appropriée compte tenu des modifications éventuelles de l'état physiologique du patient et des fonctions rénales et hépatique lors de la prescription ?*
4. *Penser à la présentation du médicament. Faut-il prescrire des comprimés ou donner la préférence à une forme injectable, à des suppositoires ou à un sirop ?*
5. *Ne pas oublier que l'apparition des nouveaux symptômes peut être due aux effets secondaires ou plus rarement à l'arrêt du médicament. Éviter de traiter un effet secondaire d'un médicament en prescrivant un autre médicament.*
6. *Etablir une histoire précise des prises médicamenteuses. Evoquer la possibilité d'interactions avec des substances que le patient peut prendre.*
7. *N'utiliser des associations à proportions fixes de médicaments que lorsqu'elles sont logiques, bien étudiées et qu'elles aident à l'observance ou améliorent la tolérance ou l'efficacité du traitement. Peu d'associations remplissent ces conditions.*
8. *Si un médicament est ajouté, envisager l'arrêt d'un autre médicament.*
9. *Essayer de vérifier l'observance thérapeutique. S'assurer que des instructions adéquates ont été données au patient (ou à son entourage) et qu'elles ont été comprises.*
10. *Il est tout aussi important de savoir arrêter un traitement que de savoir le débiter.*

Il est ainsi possible par une série d'actions de participer efficacement à la prévention des effets indésirables des médicaments. Cette démarche qui vise à optimiser les thérapeutiques en préservant la qualité de vie des patients représente un véritable enjeu, très probablement capable de diminuer le nombre d'hospitalisations des personnes âgées et de réduire les dépenses de santé liées à la consommation de médicaments dans cette population particulière.

SECONDE PARTIE : LA PHARMACIE CLINIQUE EN ONCOGERIATRIE

« La pharmacie clinique est 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 »

CH Walton, Université de Kentucky, 1961.

I. PHARMACIE CLINIQUE ; DEFINITIONS

Cette discipline est née aux Etats-Unis dans les années 60, par les procès auxquels étaient confrontés les médecins américains. A la suite de ces événements, les médecins ont cherché à s'entourer de collaborateurs pharmaciens dans le but de vérifier si la stratégie thérapeutique médicamenteuse mise en place était adaptée.

Le pharmacien clinicien doit intégrer en même temps les propriétés pharmacologiques des médicaments et la physiopathologie du patient. Il doit se situer professionnellement entre le corps médical et le corps infirmier en respectant le territoire de chacun. Le médecin établit le diagnostic et définit une stratégie thérapeutique, l'infirmière dispense les soins aux malades, et le pharmacien clinicien est chargé [74].

- d'aider à la précision de cette stratégie thérapeutique en renseignant le médecin par exemple sur un médicament ou une nouveauté thérapeutique
- de valider une ordonnance, c'est-à-dire de vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration, et le cas échéant de faire des propositions argumentées,
- de surveiller les effets indésirables des médicaments et assurer les notifications de ces effets auprès des centres de pharmacovigilance,
- de contribuer et de participer à l'élaboration de la qualité rédactionnelle des protocoles thérapeutiques médicamenteux,
- de diffuser l'information sur les nouveautés thérapeutiques, les conférences de consensus, les protocoles thérapeutiques, les références médicales hospitalières ainsi que le coût de certains produits,
- d'aider au choix des médicaments en incluant les rapports risques / bénéfiques et coût / efficacité,
- de proposer des plans de prises ou plans d'administration des médicaments prescrits,
- de conseiller, d'informer voire d'éduquer le patient sortant par rapport aux mises en garde, aux précautions d'emploi, à l'observance du traitement,

- d'expliquer les modalités d'administration (schéma pour reconstituer une poudre lyophilisée, pour mettre des gouttes dans les oreilles, pour appliquer une pommade ophtalmique).

L'exercice de la pharmacie clinique n'est qu'une mise en application de la culture pharmaceutique pour le bien du malade en complémentarité avec les équipes médicales et soignantes. L'objectif est d'émettre une opinion pharmaceutique pouvant aider le corps médical à affiner sa thérapeutique médicamenteuse, à partir d'une démarche intellectuelle et de son expérience. Il est essentiellement question de la thérapeutique médicamenteuse et d'étudier les rapports coût / efficacité et risque / bénéfice thérapeutique.

Le pharmacien clinicien a pour buts d'optimiser la thérapeutique médicamenteuse, prévenir la pathologie iatrogène mais aussi participer à l'éducation du patient par rapport à son traitement. Il s'agit du « *pharmaceutical care* » qui consiste à centrer l'action sur le patient et non pas sur le produit. Le malade forme un tout :

- il doit être pris en considération dans ses antécédents et son historique médicamenteux, sa physiopathologie,
- la pertinence et l'efficacité de sa thérapeutique doivent être analysées et validées par rapport aux consensus scientifiques, elles doivent être mises en place selon des procédures bien établies,
- il doit être informé voire éduqué sur son traitement et sa maladie,
- le suivi de son traitement doit permettre une évaluation sur les résultats de la thérapeutique instaurée et conduire si nécessaire à des actions correctives.

C'est dans ce contexte que le pharmacien doit apporter des compétences et jouer un rôle actif, et prouver que dans son domaine il reste non seulement incontournable mais qu'il participe efficacement à la sécurité thérapeutique du patient et à l'optimisation économique.

L'Organisation Mondiale de la Santé insiste d'ailleurs depuis plusieurs années sur l'importance du rôle du pharmacien dans les systèmes modernes de santé et sur la nécessité de développer des enseignements adaptés à cette activité.

Les pays anglo-saxons ont eux, déjà, une longue expérience de pharmacie clinique. L'offre de soins pharmaceutiques y est complémentaire de l'offre médicale et infirmière et constitue pour le patient une valeur ajoutée [75].

En bref, la pharmacie clinique peut se définir comme l'ensemble des activités pour lesquelles un pharmacien travaille en collaboration avec les autres acteurs de santé pour établir un plan de traitement, le mettre en œuvre et en assurer le suivi auprès du patient.

L'objectif est donc essentiellement d'assurer une thérapie médicamenteuse efficace, sûre et présentant un rapport coût / bénéfice favorable, en ayant toujours en vue le respect du choix du patient.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

II.1. Constats

- ÷ L'importance du vieillissement démographique dans notre région ainsi que la fréquence des pathologies liées à l'âge comme les cancers, la fréquence des polyopathologies et des maladies iatrogènes a été soulignée dans la première partie.
- ÷ Le Limousin est une région où l'indice de vieillissement est le plus élevé de France, où l'incidence croissante des tumeurs solides se profile en perspective constituant de ce fait, une zone géographique pionnière et prédictive du paysage gériatrique et oncogériatrique français dans l'avenir.

Cette conjonction de facteurs nous incite à l'élaboration de stratégies innovantes en matière de prise en charge des pathologies des sujets âgés.

Dans la pratique gériatrique habituelle, les pathologies iatrogènes constituent l'un des principaux écueils émaillant le parcours du patient. La mise en place et l'évaluation de modèles pharmacothérapeutiques dans le cadre d'une collaboration étroite médico-pharmaceutique pour ce qui est de la pratique gériatrique en général et oncogériatrique en particulier pourrait donc permettre d'appréhender le challenge que nous allons être amenés à relever dans notre région compte tenu des prévisions démographiques attendues.

II.2. Objectifs primaires

Les objectifs principaux de cette expérience de pharmacie clinique sont :

- d'optimiser la thérapeutique médicamenteuse.
- d'évaluer le risque médicamenteux.

II.3. Objectifs secondaires

- ÷ Evaluer le gain généré grâce à la consultation de pharmacie clinique en termes d'économie de santé et notamment de réduction des coûts thérapeutiques engendrés par cette prestation qualifiée de « soin pharmaceutique ».
- ÷ Analyser et valider les ordonnances (contre-indications, interactions médicamenteuses, utilisation inappropriée, surdosage, doublon...).
- ÷ Rechercher des facteurs susceptibles d'influer sur la survenue d'une iatrogénie :
 - connaissance du patient et de son environnement, observance (facteurs en rapport avec le comportement du malade),
 - facteurs en rapport avec la prescription,
 - mise en place d'un plan d'action thérapeutique,
 - explication, conseil lors de la prescription,
 - prise en compte des capacités cognitives et de l'autonomie globale du patient,
 - vérification de la compréhension des consignes données au patient.
- ÷ Evaluation de la consommation médicamenteuse (nombre de médicaments, d'administrations, classes pharmacologiques ATC).
- ÷ Evaluation des classes pharmacologiques supprimées les plus souvent.
- ÷ Evaluation des interventions multiples du pharmacien clinicien intégré dans le service clinique (arrêt des traitements inutiles, relais des voies IV / orales, substitution par des traitements moins coûteux, ajustements de posologies...).
- ÷ Impact et acceptabilité des interventions du pharmacien clinicien auprès des cliniciens.

- ÷ Suivi des produits à marge thérapeutique étroite (médicaments anticancéreux).
- ÷ Prévention de la pathologie iatrogène.
- ÷ Elaboration et application de plans de soins pharmaceutiques.
- ÷ Conseils au patient.
- ÷ Mettre en place une démarche des soins pharmaceutiques dans l'unité d'oncogériatrie afin d'assurer le suivi des prescriptions. Plusieurs étapes semblent souhaitables :
 - établir une relation de confiance avec le patient et son entourage,
 - obtenir les informations concernant le profil du patient, son historique médicamenteux, ses habitudes de vie et sa façon de gérer ses médicaments,
 - évaluer cette information sur une grille locale afin d'identifier les principales situations à prendre en compte,
 - élaborer le plan de soins pharmaceutiques, conjointement avec le patient et les autres membres de l'équipe soignante,
 - appliquer le plan de soins pharmaceutiques en accord avec les objectifs thérapeutiques à atteindre et les indicateurs de suivi nécessaires.
- ÷ Réévaluer le plan de soins pharmaceutiques avant la sortie du patient.

III. PATIENTS ET METHODES

L'objectif du pharmacien clinicien est de collaborer avec l'équipe médicale (médecin et infirmière) et le patient afin d'optimiser la thérapeutique médicamenteuse, le monitoring et le résultat thérapeutique.

1. Déroulement de l'étude

1. 1. POPULATION

1.1.1. Critères d'inclusion

- Patients ≥ 70 ans ayant été hospitalisés dans le service d'Oncologie Médicale pour leur prise en charge.
- Patients ayant été expertisés au moins à deux reprises.

1.1.2. Critères d'exclusion

- Patients < 70 ans.

1. 2. RAISONS DU CHOIX DU TERRAIN D'IMPLANTATION DU PROJET

Le choix en tant que terrain d'expérimentation s'est porté sur le service d'Oncologie médicale pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il s'agit d'un service de soins où le turn-over des patients est élevé, permettant ainsi un recueil de données conséquentes et rapidement exploitable en un minimum de temps estimé à 6 mois. Ce délai se base sur les estimations préalablement effectuées à partir des relevés d'activité établis dans les secteurs d'hospitalisation conventionnelle (HC), d'hospitalisation de jour (HDJ). Ensuite, les oncologues médicaux des secteurs précités étaient d'accord pour intégrer une expertise de pharmacie clinique dans le cadre de leur activité de soins.

Les estimations se sont basées sur une analyse de l'activité 2004 au sein du service d'Oncologie médicale (28 +15 lits) qui a montré que la part des patients de plus de 70 ans, admis dans le service et recevant une chimiothérapie représentait 37% (306 patients) de la totalité des patients traités dans le service. La répartition en 2004 entre le secteur d'hospitalisation classique (28 lits) et d'hospitalisation de jour (15 lits) était la suivante :

- En hôpital conventionnel, la part des patients âgés de 70 ans et plus était de 29% (132 patients) de la totalité des patients admis pour y recevoir une chimiothérapie.
- En hôpital de jour, la part des patients âgés de 70 ans et plus était de 26% (174 patients) de la totalité des patients admis pour y recevoir une chimiothérapie.

Soit, en HDJ, une moyenne hebdomadaire de 3,3 patients âgés de 70 ans et plus. En HC, une moyenne hebdomadaire de 2,5 patients âgés de 70 ans et plus,

Cette activité thérapeutique s'effectuait cours de plusieurs hospitalisations (en HC : 2 en moyenne, en HDJ : 7,4 en moyenne), soit un total hebdomadaire de 5 hospitalisations en moyenne pour l'HC et de 24 hospitalisations hebdomadaires pour l'HDJ.

2. Période de l'étude

L'étude s'est déroulée de Février à Août 2006.

3. Critères d'évaluation

- Pour chaque patient expertisé, sont notés les pathologies aiguës et/ou chroniques ainsi que la localisation tumorale et le stade TNM.
- Ensuite, les thérapeutiques mises en œuvre pour chaque pathologie sont enregistrées (ordonnance d'entrée).
- Une évaluation de la consommation médicamenteuse est alors effectuée à partir de cette ordonnance : nombre de médicaments consommés par jour et nombre d'administrations correspondantes, classes pharmacologiques (classification ATC) les plus fréquemment prescrites, coût total journalier.
- L'ordonnance est ensuite contrôlée. Sont recherchées les interactions médicamenteuses sur le terrain particulier du sujet âgé (contre-indications, interactions à prendre en compte, précautions d'emploi, associations déconseillées). Les cas de surdosage, sous-dosage, de doublons médicamenteux, les utilisations inappropriées, les utilisations de médicaments sans indication, les indications non traitées, les traitements non reçus ainsi que les manques ou les insuffisances de monitoring sont également enregistrés. Pour cela, certains outils sont utilisés (*Theriaque, ICAR, Vidal...*).
- Ces éléments sont recherchés tout en tenant compte des facteurs de risque iatrogène du patient : facteurs en rapport avec le patient lui-même (dénutrition, insuffisance rénale, âge...) ; son comportement (observance, automédication, compliance au traitement) ou son environnement (sociale et familiale).
- Une iatrogénie avérée ou potentielle identifiée peut être alors décrite par le pharmacien clinicien.
- Dès lors, des modifications dans la thérapeutique, des monitorages peuvent être proposés et font alors l'objet de confrontations médico-pharmaceutiques. Les refus ou les acceptations ainsi que leurs motifs sont enregistrés : notification du taux d'acceptation des modifications dans les prescriptions médicamenteuses en relevant le rapport entre les propositions acceptées par les cliniciens et les recommandations effectuées par le pharmacien clinicien (PC).

- Les multiples interventions du pharmacien clinicien sont répertoriées : arrêt de traitement inutile ; relais des voies IV / per os ; substitution de traitement, ajustement de posologie...
- Des évaluations sont effectuées après une modification thérapeutique du pharmacien clinicien afin d'appréhender le taux de réintroduction des traitements interrompus ainsi que les éventuels effets cliniques de la modification, d'où l'obligation d'expertise faite au minimum à deux reprises pour un même patient (critère d'inclusion).
- L'ordonnance du patient à la sortie du patient (après intervention du PC) est réévaluée, en termes de coût, de nombre de médicaments consommés et de classes pharmacologiques supprimées.
- L'impact du PC dans la reconnaissance et la résolution des effets indésirables médicamenteux est évalué. Les fréquences des effets indésirables identifiées et l'acceptation par le clinicien des modifications thérapeutiques recommandées par le PC vont constituer des critères pertinents de l'apport du PC dans la prise en charge du patient âgé potentiellement poly pathologique et de surcroît porteur d'un cancer.
- Les effets de l'intervention du pharmacien clinicien sont évalués en terme d'économie de coût de santé ou de surcoût entre la première expertise et la ou les suivante(s) : coûts évités par la suppression de certains médicaments ; surcoûts induits par l'instauration de nouveaux principes actifs.
- A chaque expertise, qu'il y ait ou non modification, la prescription est expliquée au patient en vérifiant la compréhension des consignes données. Pour certains patients, un plan de soin pharmaceutique est élaboré afin de faciliter la compréhension et le traitement (plan de soin délivré au patient et / ou à son entourage).
- Le recours à certains examens de laboratoire dans le cadre du monitoring seront relevés et analysés.

IV. RESULTATS

1. PATIENTS

1.1. PROFIL DES PATIENTS

1.1.1. Nombre de patients et moyenne d'âge :

Durant la période d'étude, 109 patients ont été évalués. Hommes et femmes étaient également représentés ; le *sex ratio* étant de 1,01 (55 hommes / 54 femmes).

La moyenne d'âge est de 75 ans. En ce qui concerne les hommes, l'âge moyen est de 74,6 ans ; les âges allant de 70 à 83 ans. Quant aux femmes, la moyenne est de 75,4 ans ; les extrêmes de 79 à 92 ans.

1.1.2. Tranches d'âges

Tableau 2-1.

Tranches d'âge	Hommes	Femmes
De 70 à 74 ans	29 (27%)	24 (22%)
De 75 à 79 ans	23 (21%)	23 (21%)
De 80 à 84 ans	3 (3%)	5 (4%)
De 85 à 89 ans	0	1 (1%)
Plus de 90 ans	0	1 (1%)
TOTAL	55	54

1.1.3. Nombre d'évaluations :

227 évaluations ont été effectuées. 74 patients ont été évalués au moins deux fois et 35 patients ont été vus seulement une fois.

Tableau 2-2.

Nombre d'évaluations	Hommes	Femmes	TOTAL Patients et %
1	16	19	35 (32)
2	23	26	49 (45)
3	7	4	11 (10)
4	6	3	9 (8.5)
5	4	1	5 (4.5)

1.1.4. Type d'hospitalisation

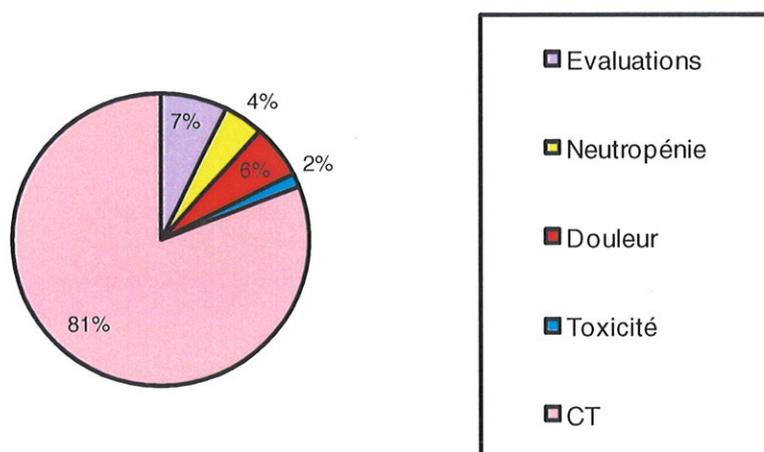
- 52 % patients vus en Hospitalisation Conventionnelle
- 44% des patients vus en Hôpital de Jour
- 5% des patients vus en consultations et Gériologie

1.1.5. Motifs d'hospitalisation

Les patients vus en hôpital de jour ont été tous admis pour recevoir leur chimiothérapie.

Les motifs d'admission des patients évalués en hospitalisation conventionnelle étaient plus diversifiés :

Figure 2-1. : Répartition des motifs d'hospitalisation (en HC)



1.1.6. Pathologies cancéreuses

Les principales localisations tumorales des patients évalués étaient :

- le cancer colorectal : 27,6 % dans les deux sexes
- le cancer du sein chez la femme : 13 %
- le cancer du poumon non à petites cellules chez l'homme : 10 %

52,3 % des patients sont en situation métastatique.

Figure 2-2. : Localisations tumorales

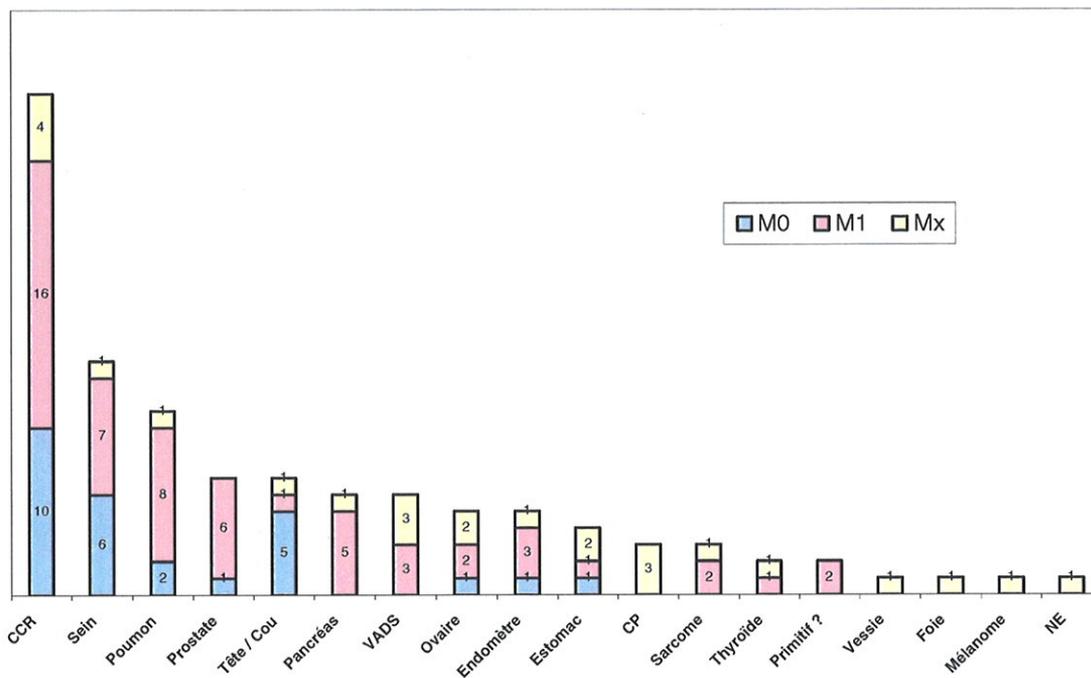
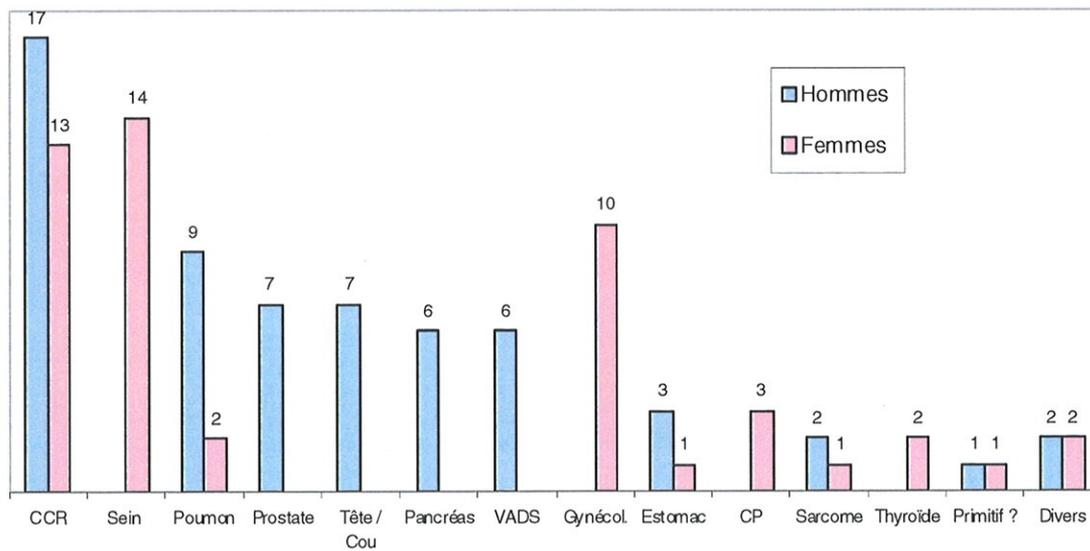


Figure 2-3. : Localisation tumorale par sexe



1.1.7. Facteurs de risque

Certains facteurs de risque ont été recherchés. Ce sont des critères qui rendent le sujet âgé plus vulnérable et plus fragiles aux accidents médicamenteux.

Sur 109 patients, 57 (52.3%) présentent au moins un facteur de risque :

- 47 patients (43%) ont un seul facteur de risque :
 - Dénutrition (Albumine < 35 g/l ou préalbumine < 250 mg/l) : 12 patients
 - Problème de compréhension : 4 patients
 - Ethylisme : 2 patients
 - Insuffisance hépatique : 2 patients
 - Problème d'observance : 1 patient
 - Surdité : 1 patient
 - Insuffisance rénale (40 - 60 ml/min) : 14 patients
 - Insuffisance rénale (60 - 80 ml/min) : 11 patients
- 7 patients (6.4 %) présentent deux facteurs de risque :
 - Dénutrition / anorexie : 2 patients
 - Insuffisance rénale (40 - 60 ml/min) / dénutrition : 1 patient
 - Insuffisance rénale (60 - 80 ml/min) / dénutrition : 1 patient
 - Insuffisance rénale (20 – 40 ml/min) / dénutrition : 1 patient
 - Dénutrition / Dysphagie : 1 patient
 - Compréhension / surdité : 1 patient
- Deux patients (1.8 %) présentent trois facteurs de risque :
 - Compréhension / surdité / cécité : 1 patient
 - Insuffisance rénale (40-60) / dénutrition / problème de compréhension : 1 patient
- Un patient présente quatre facteurs de risque (0.9 %)
 - Dénutrition / insuffisance hépatique / problème de compréhension / anorexie

1.2. CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE

1.2.1. Nombre de médicaments consommés à l'entrée

La consommation moyenne de médicaments est de 5,0 médicaments par jour (traitement anticancéreux et médicaments d'appoints non comptabilisés) ce qui représente 8,3 administrations quotidiennes en moyenne par patient.

La consommation médicamenteuse semble plus forte chez les femmes (5,5 versus 4,7).

- 1.2.1.1. PAR TRANCHE D'AGE :

- Entre 70 et 75 ans : 4,67 médicaments par jour
- Entre 75 et 80 ans : 5,19
- Après 80 ans : 3,71 (10 patients)

- 1.2.1.2. SELON SEXE :

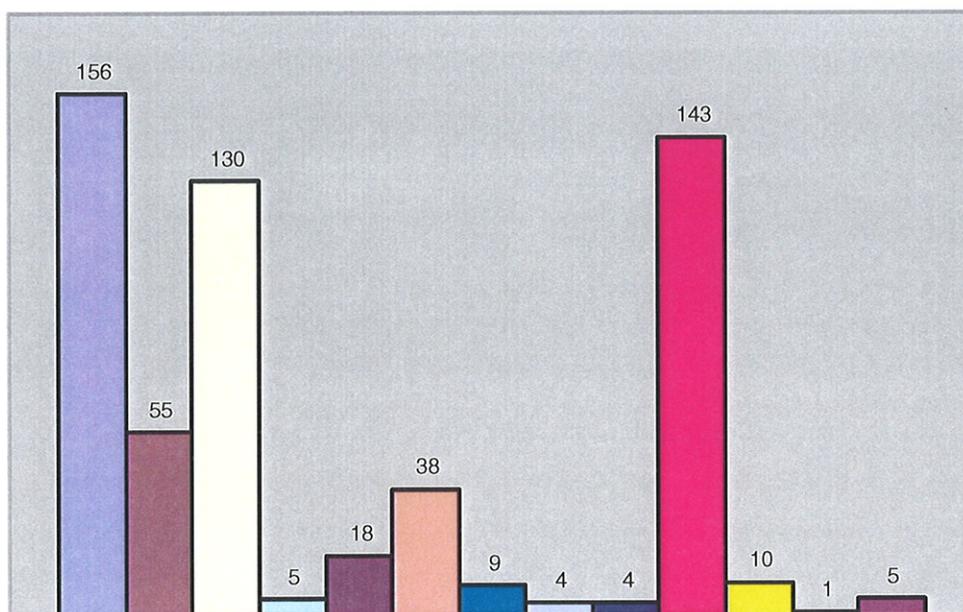
- **Hommes** : 4,7 médicaments en moyenne par jour [0 – 13]
- **Femmes** : 5,5 en moyenne [0 – 11]

1.2.2. Classes pharmacologiques les plus prescrites

L'instrument utilisé ici pour évaluer la consommation médicamenteuse est la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Classification*) reconnue et utilisée par l'OMS qui regroupe les médicaments d'après leurs cibles.

- *A : Voie digestive et métabolique*
- *B : Sang et organes hématopoïétiques*
- *C : Système CV*
- *D : Médicaments dermatologiques*
- *G : Système génito-urinaires / Hormones sexuelles*
- *H : Hormones systémiques*
- *J : Anti-infectieux systémiques*
- *L : AK, immunomodulateurs*
- *M : Muscle et squelette*
- *N : Système nerveux*
- *P : Antiparasitaires*
- *R : Système respiratoire*
- *S : Organes sensoriels*
- *V : Divers.*

Figure 2-4. : Classes ATC les plus prescrites



■ A = Voies digestive et métabolique	■ B = Sang et organes hématopoïétiques
■ C = Système cardio-vasculaires	■ D = Médicaments dermatologiques
■ G = Système génito-urinaire / Hormones sexuelles	■ H = Hormones systémiques
■ J = Anti-infectieux systémiques	■ L = Anticancéreux / immunomodulateurs
■ M = Muscle et squelette	■ N = Système nerveux
■ R = Système respiratoire	■ S = Organes sensoriels
■ V = Divers	

1.2.3. Coût total journalier

Le traitement de chaque patient a été mesuré à l'admission dans le service en calculant le coût total journalier (CTJ).

La moyenne du CTJ est de 9,81 € par patient [0 – 105,12].

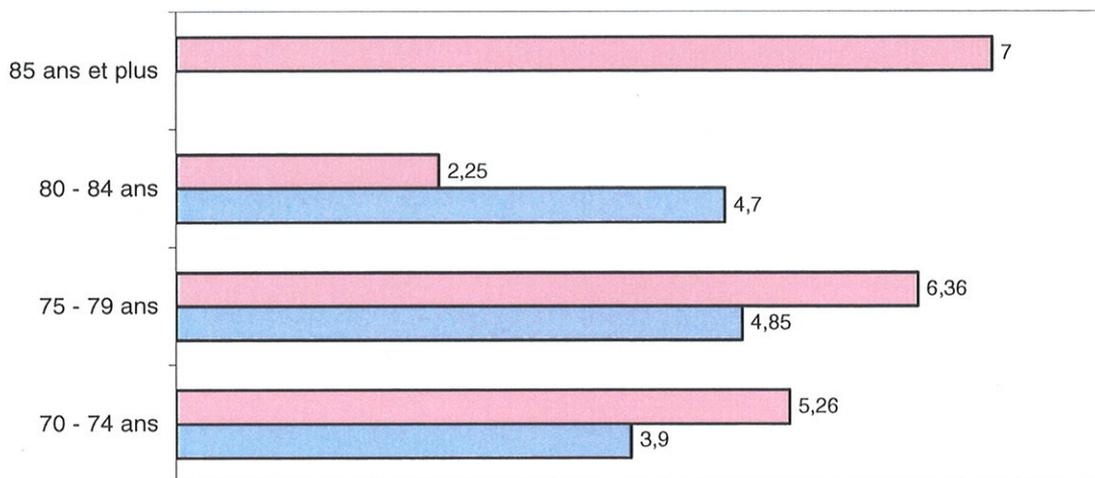
Seuls trois patients (6 évaluations) ne prennent aucun traitement de routine.

1.2.4. Différences entre hommes et femmes

La consommation médicamenteuse est plus forte chez la femme que chez l'homme (5,5 contre 4,7 médicaments par jour).

De plus, on peut observer une légère augmentation de la consommation médicamenteuse au fur et à mesure de l'âge ; ceci semble vrai dans les deux sexes.

Figure 2-5. : Différences de consommation médicamenteuse par sexe et tranche d'âge



2. CONSTATATIONS

Sur 227 prescriptions analysées, 303 problèmes médicamenteux et 271 interactions médicamenteuses ont été relevés

Tableau 2-3.

Problèmes médicamenteux ($N= 303 + 271 IM$)		%
Médicament non indiqué	62	10,8
Indication non traitée	8	1,4
Surdosage	26	4,5
Sous-dosage	5	0,9
Doublon	33	5,8
Médicament inapproprié	61	10,6
Traitement non reçu	8	1,4
Effets secondaires	62	10,8
Contre indication	11	1,9
Nécessité de monitoring	27	4,7
Interactions médicamenteuses	271	47,2

3. ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Toutes les prescriptions ont fait l'objet d'une analyse pharmaceutique. Le processus d'analyse est standardisé, intégrant l'ensemble des paramètres de chaque prescription. L'analyse inclut également le choix du protocole (notion de cohérence par rapport au patient, à l'historique thérapeutique), les intervalles inter-cures, les variations ou dépassements de posologie ainsi que certaines thérapeutiques associées (prémédication, hydratation). Elle n'est évidemment pas limitée au protocole de chimiothérapie et inclut tous les autres traitements associés.

Pour analyser les prescriptions médicales, le pharmacien dispose des outils suivants : dictionnaire VIDAL, guide des médicaments DOROSZ, base de données sur le médicament telle que Thériaque et le livret thérapeutique de l'hôpital.

4. INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

Devant toute suspicion d'une erreur de prescription, une intervention pharmaceutique est réalisée.

Les intitulés des interventions pharmaceutiques se sont basés sur la fiche d'intervention pharmaceutique (élaborée par le groupe de travail SFPC « Standardisation et valorisation des activités de Pharmacie Clinique » Juin 2004 et présentée en *annexe 2*).

4.1. TRANSMISSION DES PROPOSITIONS

La totalité (100%) des interventions pharmaceutiques est transcrite sur le dossier médical du patient concerné, à chaque évaluation.

Certaines interventions pharmaceutiques (25% des cas), en plus du dossier médical sont présentées verbalement au prescripteur (impact jugé important).

Enfin, quelques interventions pharmaceutiques ont été réalisées durant la visite médicale : elles concernent 18 % des cas.

4. 2. RECUEIL DES INTERVENTIONS

Les interventions pharmaceutiques réalisées sur la période d'étude sont toutes recueillies prospectivement et en temps réel. Le pharmacien vérifie si les suggestions sont suivies. Les interventions pharmaceutiques ayant un impact économique sont enregistrées également en temps réel.

4.3. NOMBRE D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

Au cours de l'étude, 109 patients ont été évalués à plusieurs reprises. Près de 227 prescriptions ont été analysées. Le pharmacien clinicien a effectué 234 recommandations et 27 demandes de monitoring.

Sur les 227 patients expertisés, 111 ont vu des modifications dans leur ordonnance de sortie (48,9% des patients).

Tableau 2-4.

Recommandations = 234 + 27 monitorages = 261		%
Thérapeutique		
<i>Ajout (nouvelle prescription)</i>	15	5,7
<i>Arrêt</i>	143	54,8
<i>Substitution</i>	15	5,7
Amélioration d'administration		
<i>Modification des voies d'administration</i>	13	5
<i>Optimisation</i>	21	8
<i>Adaptation de posologie</i>	27	10,4
Demandes d'examens	27	10,4

L'intitulé des problèmes médicamenteux s'est basé sur la fiche « Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse » fiche élaborée par le groupe de travail SFPC « Standardisation et valorisation des activités de Pharmacie Clinique » (*annexe 3*).

4.4. TYPES D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

Le pharmacien intervient de manière décisive dans l'optimisation du choix thérapeutique. Il détecte en effet des contre-indications pouvant avoir une issue délétère, si ce n'est vital pour le patient ; par exemple la contre-indication des bêtabloquants dans l'asthme et celle de certains antidiabétiques dans l'insuffisance rénale.

Le pharmacien clinicien préconise des arrêts de médicaments par exemple celui d'antiagrégant plaquettaire au long cours associé à de l'héparine récemment instaurée, association exposant le patient à un risque hémorragique notamment en présence de facteur de risque associé.

Le pharmacien clinicien peut également jouer un rôle essentiel dans l'adaptation de posologie en fonction des données cliniques et pharmacocinétiques. Il conseille ainsi la réduction de doses de certains médicaments comme les antibiotiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en fonction de la clairance à la créatinine du patient.

La prise en compte d'une interaction médicamenteuse permet d'éviter des conséquences cliniques parfois graves pour le patient. Dans le cas de la coprescription d'un antidépresseur imipraminique avec des antihypertenseurs, le contrôle de la pression artérielle permet de prévenir une hypotension avec risque de chute. La prescription de fluoroquinolones chez un patient sous anticoagulant oral va nécessiter de contrôler l'INR et éventuellement d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement antibiotique et après son arrêt (risque hémorragique).

La part importante des interactions médicamenteuses souligne l'intérêt de la détection et de la gestion de ces associations par le pharmacien clinicien. Les anticoagulants, les antibiotiques, les médicaments dits à marge thérapeutique étroite sont les classes thérapeutiques les plus incriminées. Ce sont des médicaments à risque. L'implication du pharmacien clinicien dans la gestion de ces thérapeutiques est primordiale.

4.5. EXEMPLES DE CAS CLINIQUES

ARRETS DE MEDICAMENTS. Plusieurs problèmes médicamenteux peuvent aboutir à un arrêt de médicaments :

❖ Contre-indication / Non-conformités aux référentiels

- Gabriel. Homme 76 ans – Cancer du pancréas métastatique. Perturbation hépatique importante. Dénutrition (Albuminémie < 32 g/l). Hospitalisé pour récurrence et bilans d'évaluation.

7 médicaments (classes CJN) par jour : 10 administrations / jour

Arrêt du LIPANTHYL® 200 mg (fénofibrate) car contre indication absolue avec insuffisance hépatique (critères biologiques) et patient dénutri.

CTJ : 14,95 → 14,2 €

❖ Non -indication

Georges. Homme 75 ans. Cancer neuro-endocrine du mésentère métastatique. Clairance à la créatinine = 50 ml/min.

7 médicaments / jour (ABC) : 8 administrations / jour

Arrêt du PARIET® 200 mg (rabéprazole).

Le traitement sous IPP avait été instauré 2 ans auparavant, en prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise de corticoïdes. Or, la corticothérapie a été stoppée depuis 3 mois, mais le traitement sous IPP toujours reconduit.

CTJ : 15,5 → 12,8€

❖ Association déconseillée

Jacques. Homme 76 ans. Cancer du pancréas métastatique. HTA.

6 médicaments par jour (ACN) : 11 administrations /jour

Association déconseillée entre SECTRAL® 200 mg (acébutolol) et PRAXILENE® 100 mg (oxalate de naftidrofuryl)

Arrêt du PRAXILENE® : majoration des effets dépresseurs sur la conduction cardiaque.

CTJ : 21,72 → 19,8 €

❖ Effets secondaires / Absence d'indication

Jean- Pierre. Homme 71 ans. Cancer du poumon métastatique. Hypertension artérielle.

1 médicament / jour (C)

Arrêt du PRITOR® (telmisartan) car chiffres tensionnels bas (plusieurs mesures)

CTJ : 0,8 € → 0

SUBSTITUTION

❖ Contre-indication / Non-conformités aux référentiels

- Denise. Femme 78 ans. Cancer du col utérin métastatique. Clairance à la créatinine = 47 ml/min.

Hospitalisée pour sa première cure de chimiothérapie (à base de CDDP)

Bilan rénal non vu et CCDP validé

Substitution CDDP par autre sel de platine non néphrotoxique (CBDCA)

- *Christiane. Femme 73 ans. Cancer du côlon métastatique. Diabète type 2 – Insuffisance rénale chronique.*
AMAREL® (glimépiride) substitué par insulinothérapie.

❖ Automédication

Odette. Femme 71 ans. Cancer de l'estomac.

11 médicaments / jour (ABCHN) : 23 administrations / jour

Prend TOPALGIC® LP 100 mg et TOPALGIC® 50 mg (tramadol) en automédication (jusqu'à 4 formes LP par jour)

Substitution par TOPALGIC® LP 150 mg et arrêt de la forme simple + Conseils ++

❖ Traitement non reçu / Compréhension

Aréδιο. Homme 72 ans. Cancer de la loge amygdalienne et de la langue (non métastatique). Problème de compréhension. Patient douloureux.

3 médicaments / jour (BN) : 8 administrations / jour

Le traitement contre la douleur comprend DUROGESIC® 25 µg (fentanyl) et ACTISKENAN 10 mg (sulfate de morphine) « à la demande » ;

Le patient ne réclame jamais ses ACTISKENAN® mais se plaint encore de douleurs.

D'où substitution du traitement par un simple DUROGESIC® 50 µg

→ Amélioration de la prise en charge de la douleur du patient

→ CTJ : 8,15 → 8,76 €*

❖ Effets secondaires

Emma. Femme 92 ans. Cancer du sein métastatique. Somnolence + Sédation

9 médicaments / jour (AGN) : 17 administrations / jour

Médicaments sédatifs : PROPOFAN® (paracétamol + dextropropoxyphène) , LEXOMIL® (bromazépam), STILNOX® (zolpidem), SKENAN® (sulfate de morphine), ACTISKENAN® (sulfate de morphine).

Substitution par une seule BZD ½ soir.

CTJ : 11,54 → 11,16 €

Amélioration activité diurne

MODIFICATION DE LA VOIE D' ADMINISTRATION

Ginette. Femme 81 ans. Carcinose péritonéale. Sonde de jéjunostomie

4 médicaments J (ACHN) = 6 administrations / jour

Passage de la forme ZOPHREN® (ondansétron) injectable en ZOPHREN® lyoc

→ Economie de 69,48 € par intercure (CTJ = 3,88 € stable)

→ Evite injection

SUIVI BIOLOGIQUE / DEMANDE DE MONITORAGE

Marie-Antoinette. Femme 76 ans. Cancer du Poumon métastatique.

Se plaint d'entendre moins bien (hypoacousie bilatérale avec accouphènes) après 1^{ère} cure de CT (CT à base de CDDP)

Bilan demandé (audiogramme).

5. IMPACT SUR LA CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE

La thérapeutique médicamenteuse a été comparée entre l'ordonnance d'admission et l'ordonnance de sortie du patient.

La moyenne de médicaments consommés par jour passe en moyenne de 4,96 à 3,36 (chez tous les patients expertisés). L'ordonnance est donc réduite en moyenne de 1,6 lignes de prescription par jour.

Le nombre d'administrations journalières, quant à lui, diminue de 2.79 soit passe de 8.9 à 6.11.

Les classes médicamenteuses majoritairement concernées par les interventions pharmaceutiques sont les médicaments du système cardio-vasculaire, les médicaments des voies digestives et du métabolisme et les médicaments du système nerveux central.

6. IMPACT CLINIQUE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

L'impact clinique des interventions pharmaceutiques suivies d'effets n'a pas été côté bien qu'il figure parmi les objectifs de l'étude.

Peu de données existent dans la littérature sur la nature des interventions pharmaceutiques importantes cliniquement pour le patient et sur les médicaments impliqués dans ces interventions. C'est une analyse qualitative qui pourtant semble essentielle pour définir les interventions pertinentes pour le patient et cerner aussi les domaines dans lesquels le pharmacien doit être compétent et approfondir ses compétences.

D'une manière générale, le pharmacien clinicien intervient souvent au sujet des modalités d'administration du médicament (optimisation du plan de prise par exemple). On peut alors se poser la question suivante : ces interventions sont-elles les plus importantes en termes d'impact clinique pour le patient ?

Tableau 2-5. : Echelle de cotation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques (HATOUM) [76]

Note	Signification
0	Impact clinique nul pour le patient L'intervention soit présente un objectif ou exclusivement financier ou informatif, soit a été proposé après l'événement ; elle est donc sans conséquence pour le patient
1	Impact significatif L'intervention augmente l'efficacité du traitement et / ou la sécurité du patient et / ou la qualité de vie du patient
2	Impact très significatif L'intervention empêche un dysfonctionnement organique et elle évite une surveillance médicale intensive ou une séquelle irréversible
3	Impact vital L'intervention évite un accident potentiellement fatal

Tableau 2-6. : Exemples d'interventions pharmaceutiques effectuées durant l'étude d'impact très significatif

Principe actif	Problème	Opinion pharmaceutique
Choix thérapeutique		
CDDP	Patiente pour 1 ^{re} cure de chimiothérapie (cancer du col de l'utérus) Clairance de la créatinine non contrôlée : 47 ml /min	Remplacer molécule par un autre sel de platine non néphrotoxique (CBDCA)
HBPM + , KARDEGIC® <i>per os</i> + MEDROL® IV	Risque hémorragique important (TCA important) majoré par l'effet antiagrégant plaquettaire (KARDEGIC®) et la corticothérapie (MEDROL®)	Arrêt du KARDEGIC® pendant le traitement sous héparine Surveillance biologique et clinique
AMAREL®	Patiente diabétique, cancer colorectal métastatique- dégradation de l'état – Insuffisance rénale (mettre clairance)	Arrêt de l'AMAREL® Instauration insulinothérapie
Posologie		
Surdosage en paracétamol (DIANTALVIC® et EFFERALGAN®) aux posologies maximales	Automédication de la patiente Prescription des médicaments « à la demande »	Eduquer patient attention automédication Attention « à la demande »
Suivi		
KARDEGIC®	AAP arrêté pour pose de site AAP non repris (J+6)	Reprise de l'AAP

7. IMPACT ECONOMIQUE DES INTERVENTIONS

L'estimation de l'impact économique du travail du pharmacien clinicien représente l'étape ultime de la valorisation de l'opinion pharmaceutique. Ces résultats ont une valeur indicative. En effet, seul le coût total journalier (CTJ) de la thérapeutique du patient est comparé à l'admission dans le service et à la sortie du patient après interventions pharmaceutiques. Les chiffres énoncés ne tiennent pas compte des modifications et des propositions effectuées sur l'intercure par exemple (toxicité, effets secondaires...).

Les interventions pharmaceutiques ont réduit le coût total journalier de 9.5 à 8.8 € par patient (ensemble des patients expertisés).

Certaines interventions sont à l'origine d'économie (arrêt de traitement, substitutions, adaptations de posologie, modifications de voies d'administration...). Au total, sur la période, elles ont engendré 36 750 € d'économie.

Néanmoins, certaines interventions peuvent provoquer des surcoûts (ajouts, adaptations de posologie) chiffrées à 3 700 €.

Les demandes d'examens et de monitoring n'ont pas été quantifiées.

8. ACCEPTABILITE

Rappelons que les propositions sont systématiquement enregistrées sur le dossier patient (100%) et transmises verbalement aux cliniciens (25%)

Le taux d'acceptations des modifications proposées par le pharmacien clinicien est important puisqu'il est de 96% (patient vus au moins deux fois).

En ce qui concerne les interventions non acceptées (10 au total), on distingue les problèmes suivants :

Posologie :

Sept cas sont des adaptations de posologie suite à la constatation de risque de surdosage ou moins fréquemment de sous-dosage de médicaments. La plupart des maintiens est motivée par le fait que le traitement prescrit a été initié par le médecin de ville et que le patient est considéré comme stable sous ce traitement.

Contre-indication :

Un cas concerne l'utilisation d'une association valsartan / hydrochlorothiazide chez un patient recevant du CDDP et présentant une insuffisance rénale. Le traitement antihypertenseur n'a pas été suspendu ou arrêté, l'insuffisance rénale étant aiguë et l'hydratation du patient instaurée.

Mise en garde / Précautions d'emploi

Deux cas concernent l'utilisation de statine chez des patients âgés respectivement de 76 et 78 ans.

V. DISCUSSION

Cette étude décrit une expérience originale de pharmacie clinique dans un service d'oncologie médicale au sein d'un CHU. Ce service a été sélectionné sur la base d'une volonté de l'équipe médicale de participer à un tel projet dans un souci d'optimisation de l'utilisation des ressources. Une telle expérience en unité de soins oncogériatrique n'a pas été décrite dans la littérature. C'est une étude de faisabilité, donc non comparative.

Notre étude n'est qu'une première étape visant à caractériser les thérapeutiques médicamenteuses, les problèmes iatrogènes au sein d'une population âgée cancéreuse, d'évaluer les interventions d'un pharmacien clinicien au sein du service et ses éventuels impacts.

L'impact pour le patient n'a malheureusement pas été étudié. Il aurait été nécessaire d'impliquer des équipes d'experts, comme toutes les études concernées le démontrent (cliniciens indépendants mais informés des prescriptions et des procédures du ou des service(s) concerné(s) [77].

En ce qui concerne les avantages économiques des interventions pharmaceutiques ; elles ont été *réellement* démontrées. La plupart des interventions ont concerné des arrêts et des modifications de posologie. Les économies pharmaceutiques effectuées permettraient de justifier à elles seules la poursuite de ce projet mais peuvent sembler modestes par comparaison à d'autres études. En effet, récemment, dans un hôpital espagnol de soins aigus [78], des économies beaucoup plus conséquentes ont été engendrées. L'économie réalisée se chiffrait à 40 € par intervention du pharmacien clinicien. Mais pour évaluer ces économies, les auteurs ont mesuré les effets indésirables évités et ont calculé l'économie réalisée à partir d'une modélisation des coûts moyens de procédure et d'hospitalisation. Une étude nord-américaine a permis de réaliser des économies importantes dans un hôpital de vétérans [79].

Leur évaluation était orientée vers la production de résultats cliniques mais a impliqué près de 41 pharmaciens.

Une autre étude nord-américaine [80] qui intégrait le coût salarial pharmaceutique a mis en évidence une économie de 5 dollars pour chaque dollar investi dans l'activité du pharmacien.

Une revue complète de la littérature [81] de l'ensemble des activités de pharmacie clinique donne la valeur estimée du retour sur investissement de 5,54 / 1 [1,74 / 1 à 170 / 1].

Certaines études de pharmacie clinique sont complétées par des économies estimées par le nombre de journées d'hospitalisations potentiellement évitées par l'intervention du pharmacien clinicien [82, 83].

Dans les études concernées, l'évaluation se place dans le cas d'un impact avéré pour estimer l'allongement de la durée de séjour alors que les erreurs de prescription n'ont pas forcément de conséquence pour le patient. La prise en compte de la probabilité de survenue de conséquence clinique [84] permet d'évaluer le nombre de journées réellement économisées avec une traduction possible en coût économisé. Isaac rapporte ainsi 172 journées d'hospitalisations évitées pour 138 lits soit une économie de 51 000 € sur 1 an.

Notre présente étude n'inclut pas le temps pharmaceutique dédié au service clinique. Elle ne retient pas non plus les économies de santé potentiellement générées par les interventions à type de coût des effets indésirables évités. Il s'agirait d'une perspective d'une future recherche, randomisant l'intervention du pharmacien clinicien *versus* sa non intervention qui viserait à mesurer l'impact positif ou négatif sur la consommation médicamenteuse d'une population hospitalisée.

Après la phase initiale de l'adaptation du pharmacien dans le service, sa présence et ses interventions ont été bien admises. Ceci a été établi par le pourcentage élevé des interventions acceptées par les médecins. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors d'études évaluant l'optimisation des thérapeutiques antibiotiques [85] ou diverses études d'implication des pharmaciens dans les services de soins intensifs : 89 % [78] à 99 % [86].

Comme certains auteurs l'ont constaté [87], la présence du pharmacien clinicien au côté du médecin améliore le suivi du patient, notamment biologique et thérapeutique, renforçant ainsi sa sécurité. C'est une raison pour laquelle le pharmacien participait à l'ensemble des visites médicales.

Notre étude n'a pas envisagé les ressources « non-consommées » liées à des effets indésirables évités par l'intervention pharmaceutique, ni la modélisation de leurs conséquences. En outre, l'avantage en termes de qualité de soin et de qualité de vie liée à l'intervention du pharmacien sur la prescription n'a pas été évalué dans notre étude. Il pourrait s'agir d'une autre étape, constituant une enquête de satisfaction auprès des personnels soignants et des patients.

Il existe de réelles perspectives d'analyses ultérieures portant sur des thérapeutiques pointées dont la prescription est délicate à équilibrer, en termes d'adaptation de posologie et porteuses de risque potentiel d'altérations des états de santé et de consommation de ressources, en cas de prescriptions mal suivies.

Cette étude a l'avantage de montrer que l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein d'une équipe de soins peut non seulement être faisable mais peut être à l'origine d'effets positifs en terme de diagnostic et de maîtrise des problèmes médicamenteux, source de iatropathologie conséquente et grevant considérablement le budget hospitalier en particulier et la santé publique en général.

Un pharmacien peut donc implanter une activité de pharmacie clinique dans un service de médecine malgré quelques réticences initiales du personnel médical intéressé. L'acceptation du programme dépend des qualités humaines et techniques, de la disponibilité et de l'adaptabilité du pharmacien, compte tenu de certains horaires spécifiques des équipes. Les économies réalisées dans notre étude liées à la présence pharmaceutique au sein du service d'oncologie médicale inciteront peut-être au développement de telles expériences dans d'autres services cliniques.

La définition du contenu de l'activité de pharmacie clinique et des niveaux d'intervention devra être établis à partir d'une méthodologie sans faille et être évalués au travers d'une approche comparative, qui reste encore à définir. Cependant, même sans prise en compte de l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie, la présence d'un pharmacien clinicien au sein d'un service clinique permet clairement de réaliser des économies sur le poste dépenses de médicament, du point de vue de l'hôpital.

VI. CONCLUSION

La iatrogénie médicamenteuse est fréquente ; elle peut être grave et dans bon nombre de cas évitable par des mesures préventives aux différentes étapes de la prise en charge thérapeutique :

- avant de prescrire, prendre la décision thérapeutique adaptée au malade et à ses maladies et à son environnement,
- lors de la prescription, discerner la meilleure attitude en fonction des maladies que l'on choisit de traiter et des risques auxquels on expose le malade.
- après la prescription, évaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement sans hésiter à déprescrire en cas de pathologie intercurrente modifiant les priorités de prise en charge.

Certains pays anglo-saxons ont franchi une étape supplémentaire et la Pharmacie Clinique, sur la foi d'études randomisées démontrant son impact positif, est érigée au rang d'institution permettant un encadrement, une réglementation, une organisation et un développement du droit à la prescription pour les pharmaciens cliniciens en collaboration avec les médecins qui établissent le diagnostic et prennent les décisions initiales de traitement pour le patient. Ce modèle de pratique caractérisé par un partage de responsabilité entre le médecin et le pharmacien en termes de résultats escomptés chez un patient donné est loin de notre état d'esprit. Il faut espérer que des expériences comme celle que nous nous proposons de mener puissent contribuer à faire avancer les mentalités.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kergoat MJ, Champoux N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. *La revue du gériatre* 1998, 23 (8), 681 - 688.
- [2] Polymédication des personnes âgées : un enjeu de santé publique. Dossier de Presse – 4 Septembre 2003. Rapport de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés CNAMTS. 1992 - 2000.
- [3] N. Salles-Montaudon, A. Fourier, J.F. Dartigues, M. Rainfray, J.P. Emeriau. Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 (8) : 664 - 71.
- [4] Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992 ; 8 : 143 - 58.
- [5] Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing : a practical guide to avoiding problems. *Drugs* 1989 ; 37 : 105 - 12.
- [6] Kruse W, Rampmaier J, Frauenrath-Volkers V, Volkert D, Wankmuller I, Micol W et al. Drug prescribing patterns in old age. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 : 195 - 204.
- [7] Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the Nursing Home. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 195 - 204.
- [8] Mc Lean A.J. and Le Couteur D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004, 56(2), 163 - 184.
- [9] Linjakumpu T., Hartikainen S et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002, 55 (8), 809 - 817.
- [10] Jorgensen T., Johansson S et al. Prescription drug use, diagnoses and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001, 35 (9), 1004 - 1009.
- [11] Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gerontol Soc* 2002 ; 103 : 13 - 27.
- [12] Emeriau J.P., Fourier A. et al. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natl Med* 1998, 182 (7), 1419 - 1429.
- [13] Sermet C. Enquête Santé et Protection du CREDES des données du remboursement de la Sécurité Sociale. Février 2003.
- [14] Corpus de Gériatrie Collège Nationale des Enseignants de Gériatrie p121 -129 Editions 2M2. Montmorency Janvier 2000.

- [15] T. Mjörndal, M.D. Boman, S. Hägg, M. Bäckström, B-E. Wiholm, A. Wahlin, R. Dahlqvist. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug saf* 2002 ; 11 (1) : 65 –72.
- [16] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 ; 279 : 1200 – 5.
- [17] Mannese CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission : cross sectional study. *Br Med J* 1997 ; 315 : 1057 – 8.
- [18] Beers MH, Fingold SF, Oulsander JG, Reuben DB, Morgenstern H, Beck JC . Characteristics and quality of prescribing by doctors practicing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 802 – 7.
- [19] Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994 ; 272 : 292 – 6.
- [20] Darchy P, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit : incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 (1) : 71 - 8.
- [21] Frankl SE, Breeling JL, Goldman L. Preventability of emergent hospital readmission. *Am J Med* 1991 ; 90(6) : 665 - 6.
- [22] Leape LL, Brennan TA, Laird N, Laxthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991 ; 324 (6) : 377 - 84.
- [23] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of US concensus panel experts. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2716 - 24.
- [24] Mustard CA, Mayer. Case-control study of exposure to medication and the risk of injurious falls requiring hospitalization among nursing homes residents. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 738 - 45.
- [25] Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients ? *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 (11) : 1093 - 9.

- [26] Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991 ; 134 (9) : 948 - 57.
- [27] Hanlon JT, Schmadler KE, Konronkowski MJ et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997 ; 45 : 945 – 48.
- [28] Grymompres RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988 ; 36 (12) : 1092 - 8.
- [29] Berdeu D, Herve C, Fourcade J. Essais thérapeutiques chez le sujet âgé : particularités éthiques et méthodologiques. *Rev. Méd. Interne* 2000, vol. 21, n°7, 614 - 622.
- [30] Bauer C, Tessier S. Observance thérapeutique chez les personnes âgées. Synthèse documentaire. CRESIF (Comité Régional d'Education pour la Santé). Ile de France. Nov 2001. 32 p.
- [31] Fabre J, Assal JP, Dayer P, L'importance de la compliance dans l'introduction de nouveaux médicaments. *Journal suisse de Pharmacologie*, n°122, 1984, p. 1158-1170.
- [32] Cooper JK, Love DW, Raffoul PR. Intentional prescription non adherence (non compliance) by the elderly. *J Am Ger Soc*, vol. 30, 1982, 329 p.
- [33] Fanello S, Dutartre N, Jousset N, Delbos V, Girault C. Les personnes âgées et leurs médicaments : niveaux de connaissance et influence du séjour hospitalier. *Rev Geriatr*, 2000/03, tome 25, n°3, 161 - 167.
- [34] Isaac LM, Tamblyn RM. Compliance and cognitive function : a methodological approach to measuring unintentional errors in medication compliance in the elderly. Mc Gill-Calgary Drug Research team. *The Gerontologist* 1993 vol. 33 (6), 772 - 781.
- [35] Rost K, Roter D. Predictors of recall of medication regimens and recommendations for lifestyle change in elderly patients. . *The Gerontologist* 1987 vol. 27 (4), 510 - 515.
- [36] Doucet J., Queneau P. Principes généraux de prescription thérapeutique. In : Thérapeutique de la personne âgée. Doucet J, Massol J, Lejonec JL, Mottier D, Queneau P. Paris : Maloine, 1998 : 69 - 74.
- [37] Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 1996 ; 49 (4) : 255-9.

- [38] McElnay JC, McCallion CR, al-Deagi F, Scott M. Self-reported medication non-compliance in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53(3-4) : 171 - 8.
- [39] Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults : an integrated research agenda. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 425 - 9.
- [40] Calop J. L'historique médicamenteux du patient hospitalisé : une tâche de routine à effectuer par l'étudiant en pharmacie ? *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. N°2. Avril - Juin 2005. 59 - 60.
- [41] Williams B, Betley C. Inappropriate use of non psychotropic medications in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 513 - 519.
- [42] McLeod PJ, Huang AR, Tambllyn RM et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people. A national consensus panel. *Can Med Ass L* 1997 ; 156 : 385 - 391.
- [43] Avorn J. Improving drug use in elderly patients *JAMA* 2001 ; 286 : 2866 – 2868.
- [44] Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E et al. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures : a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch.Intern.Med* 2003; 163: 2165-72.
- [45] Spinewine A, Mallet L. Les soins pharmaceutiques en gériatrie: Application de la démarche chez des personnes hospitalisées au Canada. *J Pharm Belg* 2003; 58: 21-7.
- [46] Komadja et al. Ambulatory heart failure management in private practice in France. *European Journal of Heart Failure* 2001, 3 : 503 – 507.
- [47] Ganz DA et al. Age related differences in management of heart disease : a study of cardiac medication use un older cohort. *JAGS* 1999 ; 47 : 145 – 150.
- [48] Jolliet P. Pharmacologie du sujet âgé. *Ann Med Interne* 1995 ; 146 ; 328 – 34.
- [49] Rapport Avril 2005 : site disponible sur www.insee.fr.
- [50] Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Scneider M, Festen J, Cognetti F et al. Cancer in the elderly : why so bad treated ? *Lancet* 1990 ; 335 : 1020-2.
- [51] T. Pignon, F. Rafaramino, P. Scalliet. Cancer et sujets âgés. Prise en charge. Aspects décisionnels. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 765 –76.
- [52] La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer mortality in Europe : effect of age, cohort birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 118-41.

- [53] Aapro MS. Que sait-on du traitement des cancers du sujet âgé ? *Oncologie*. Volume 3 – supplément 3 – Octobre 2001.
- [54] Boyle DM. Realities to guide novel and necessary nursing care in geriatric oncology. *Cancer Nurs* 1994 ; 17 : 125- 36.
- [55] Bontout O., Colin C., Kerjosse R. « Personnes âgées dépendantes et aidants potentiels : une projection à l'horizon 2040 », Drees, Études et Résultats, n° 160, 2002.
- [56] Duée M., Rebillard C., « La dépendance des personnes âgées : une projection à long terme », Document de travail G2004/02, Dese, Insee, 2004.
- [57] Lièvre A. Chimiothérapie chez les personnes âgées : un droit à affirmer dans le cadre d'une prise en charge globale. Inserm Etudes et synthèses. 2003.
- [58] Hutchins LF. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 2061 - 7.
- [59] Kemeny M. Barriers to participation of older women with breast cancer in clinical trials. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 ; 19 : 602a3.
- [60] Cancer colo-rectal – Etude DGS – GTNDO / Mars 20003 sur www.sante.gouv.fr.
- [61] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person : a practical approach. *Oncologist* 2000 ; 5(3) : 224 - 37.
- [62] Alberstein P, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. : The impact of comorbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1996, 156, 127 - 132.
- [63] Balducci L. : Geriatric oncology : challenges for the new century. *Eur J Cancer*, 2000, 36: 1741 - 1754.
- [64] Balducci L. : The geriatric cancer patient. Equal benefit for equal treatment. *Cancer control*, 2001, 8 (suppl 2): 1 - 25.
- [65] Legrain S, La prescription médicamenteuse. In Kagan Y, Legrain S. Guide pratique de gériatrie. Paris : 1998, 618 - 28.
- [66] Allenet B, Guignon AM, Maire P, Calop J. Intégration des représentations de la personne âgée face à ses médicaments pour améliorer son observance. *J Pharm Clin*, 2005, 24 (3) : 175 - 9.
- [67] Belmin J. La prévention des effets indésirables des médicaments chez les sujets âgés. Livre Gériatrie ; Paris : Masson 2003.

- [68] Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 2195 – 2200.
- [69] Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community dwelling elderly ; 1994 ; 272 : 292 – 6.
- [70] Beers MH, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1531 – 6.
- [71] Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstein H, Reuben DB, Rogers W, Zeffren MJ, Beck JC. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 684 – 9.
- [72] Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 841 – 5.
- [73] Legrain S ; Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-médecine 2* (2005) 127- 136.
- [74] F. Gimenez, M. Brazier, J. Calop, T. Dine, L. Tchiakpe. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Ed. Masson. Mars 2000. 1088 p.
- [75] Kaboli P.J., Hoth A.B., Mc Climon B.J. and Schniper J.L. Clinical pharmacists and inpatient medical care : a systematic review. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 955-964.
- [76] Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson JL, Calop J. Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin* ; Juin 2001 : 20 (2) : 118 - 23.
- [77] Kausch C, Tan Sean P, Boelle PY, Paye F, Beaussier M, Parc R, Prugnaud JL, Tilleul P. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin* 2005 ; 24 (2) : 90 – 7.
- [78] Galindo C, Olivé M, Lacasa C, Martinez J, Roure C, Llado M, et al. Pharmaceutical care : pharmacy involvement in prescribing in an acute-care hospital. *Pharm World Sci* 2003 ; 25 : 56 - 64.
- [79] Lee AJ, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2002 ; 59 : 2070 - 7.

- [80] Plumridge RJ, Wojnar-Horton E. A review of the pharmacoeconomics of pharmaceutical care. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 14 : 175-89.
- [81] Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services : 1996-2000. *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 113-32
- [82] Bayliff CD, Einarson TR,. Physician assessment of pharmacists' interventions : a method of estimating cost avoidance and determining quality assurance. *Ca, J Hosp Pharm* 1990 ; 43 : 167-71.
- [83] : Isaac B, Garreau I, Juste M, Dera-rhouhinian C, Scweich C, Beck E, Zamparetti P. *Pharm Hosp ; N°spécial Hopipharm* 1999 Lille : 12-3.
- [84] : Rupp MT. Value of community pharmacists' interventions to correct prescribing errors. *Ann Pharmacother* 1992 ; 26 : 1580 – 4.
- [85] Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Wennberg DE, Smith RS, Prato S. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1689-94.
- [86] Gandhi PL, Smith BS, Tataronis GR, Maas B. Impact of a pharmacist on drug costs in a coronary care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2001 ; 15 : 497-503.
- [87] Chedru V, Juste M. Evaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. *J Pharm Clin* 1997 ; 16 : 254 – 258 .

ANNEXES

ANNEXE 1 : Observations générales des modifications pharmacologiques et de leurs conséquences sur les personnes âgées.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Patients âgés vs patients jeunes</i>	<i>Conséquences et recommandations</i>
Modifications pharmacocinétiques		
Absorption orale	aucune modification sauf si achlorhydrie (absorption) ou vidange gastrique prolongée (retard d'absorption)	
Distribution	VD augmenté (agents lipophiles) ou diminué (agents hydrophiles) altérations de la liaison avec les protéines	
Métabolisme	Clairance hépatique diminuée : médicaments passant par des réactions de type phase I (oxydation microsomique hépatique) Les réactions de type phase II (hydrolyse, réduction, glycoconjuguaison) ne sont pas affectées.	Risque accru de cumul des médicaments. Vulnérabilité aux effets cumulatifs et aux effets secondaires des médicaments, interaction médicamenteuse. Evaluer les risques d'interactions médicamenteuses. Réduire les posologies et / ou allonger les intervalles d'administration de certains médicaments
Élimination rénale	Réduction de la fonction rénale, T1/2 β prolongé des médicaments et / ou des métabolites	
Modifications physiologiques et pharmacodynamiques		
Système nerveux	Troubles de la fonction cognitive. Modification de toutes les formes de la perception. Baisse de la réactivité du système nerveux autonome	Difficultés de compréhension et de communication.
Système cardio-vasculaire	Résistances vasculaires accrues et propension à l'arythmie, baisse du débit cardiaque et de la réponse du système sympathique	Risque accru d'instabilité cardiovasculaire (attention au vitesse d'injection et à l'hypovolémie)
Fonction digestive hépatique	Fonctionnement physiologique normal du tractus gastro-intestinal. Modification partielle du métabolisme hépatique	Réduction du métabolisme hépatique des médicaments ayant un coefficient d'extraction hépatique élevé (opioïdes) Réduire les doses de morphiniques
Fonction respiratoire	Réduction de la capacité respiratoire totale, de la capacité vitale et de la réponse à l'hypoxie / hypercapnie	Risque accru d'hypoxémie, d'apnée
Fonction rénale	Diminuée en filtration glomérulaire, excrétion et réabsorption tubulaires	Réduction du métabolisme rénal et de la clairance de certains médicaments et des métabolites. Calcul de la clairance à la créatinine avant de prescrire des médicaments

ANNEXE 2 : Fiche d'intervention pharmaceutique (élaboration par le groupe de travail SFPC « Standardisation et valorisation des activités de Pharmacie Clinique » Juin 2004).

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

DATE : / / N° FICHE : N° CENTRE :

IDENTITE PATIENT :

Nom :
Prénom :

Age : ans / Poids : Kg
Sexe : M F

1- PROBLEME (1 choix) :

- 1 Non conformité aux référentiels / contre-indication
- 2 Indication non traitée
- 3 Sous-dosage
- 4 Surdosage
- 5 Médicament non indiqué
- 6 Interaction
 - A prendre en compte
 - Précaution d'emploi
 - Association déconseillée
 - Association contre-indiquée
 - Publiée (= hors VIDAL.R)
- 7 Effet indésirable
- 8 Voie/administration inappropriée
- 9 Traitement non reçu
- 10 Monitoring à suivre

2- INTERVENTION (1 choix) :

- 1 Ajout (prescription nouvelle)
- 2 Arrêt
- 3 Substitution/Echange
- 4 Choix de la voie d'administration
- 5 Suivi thérapeutique
- 6 Optimisation modalités d'administration
- 7 Adaptation posologique

SERVICE D'HOSPITALISATION :

- Psychiatrie
- Séjour Court (MCO)
- Séjour Long
- Soins de Suite et Réadaptation

DCI MEDICAMENT :

3- FAMILLE MEDICAMENT (ATC) :

- A Voie digestives /Métabolisme
- B Sang /Organes hématopoïétiques
- C Système cardiovasculaire
- D Médicaments dermatologiques
- G Système génito-urinaire/Hormones Sex.
- H Hormones systémiques
- J Anti-infectieux systémiques
- L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs
- M Muscle et squelette
- N Système nerveux
- P Antiparasitaires, insecticides
- R Système respiratoire
- S Organes sensoriels
- V Divers

4- DEVENIR DE L'INTERVENTION :

- Acceptée
- Non acceptée
- Non renseigné

DETAILS => 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

ANNEXE 3 : Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (élaboration par le groupe de travail 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"> - <i>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :</i> Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - <i>Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :</i> Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - <i>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :</i> 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"> - <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i> - <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</i> - <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</i> - <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie infra-thérapeutique :</i> le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie supra-thérapeutique :</i> <ul style="list-style-type: none"> . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</i> (Ex : Doliprane® et Dicoumalol®).
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i> - <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - <i>Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</i> (Ex : Josip® et Natral®).
1.6	Interaction	<p><i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>D'après le Vidal :</i> Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique). Précaution d'emploi. Association déconseillée. Association contre-indiquée. - <i>Interaction publiée mais non signalée par le Vidal</i> (préciser les références bibliographiques).
1.7	Effet indésirable	<i>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, émetique.</i>
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"> - <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i> - <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - <i>Mauvais choix de galénique.</i> - <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...) - <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables</i> (risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion). - <i>Problème d'observance.</i>
1.10	Monitoring à suivre	<i>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement, suivi biologique ou émetique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</i>

ABREVIATIONS

EI : Effets Indésirables

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien

HTO : Hypotension orthostatique

AVK : Anti-vitamine K

BZD : Benzodiazépine

CYT : Cytochrome

SNC : système nerveux central

g/l : gramme par litre

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

HTA : hypertension artérielle

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

CDDP : cisplatine

CBDCA : paraplatine

PC : Pharmacien clinicien

HC : Hospitalisation Conventiennelle

HDJ : Hôpital de jour

IP : Interventions pharmaceutiques

INR : International Normalized Ratio

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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



BON A IMPRIMER N° 357

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Les objectifs de cette expérience de Pharmacie Clinique sont d'une part d'optimiser la thérapeutique médicamenteuse, d'évaluer le risque médicamenteux et d'autre part de déterminer les impacts des interventions pharmaceutiques.

Durant la période d'étude de 6 mois, 109 patients âgés de 70 ans et plus, hospitalisés dans le service d'Oncologie Médicale ont été expertisés par un pharmacien, ce qui a conduit à 227 évaluations. La consommation médicamenteuse moyenne était de 5 par jour. 11 types de problème médicamenteux (574) ont été identifiés : Absence d'indication (62), effet secondaire (62), utilisation inappropriée (61), doublon (33), surdosage (26), contre-indication (11), indication non traitée (8), traitement non reçu (8), sous-dosage (5), demande de monitoring (27) et interactions médicamenteuses (271). 234 interventions pharmaceutiques ont été proposées, incluant 143 arrêts, 27 adaptations de posologie, 21 optimisations, 15 substitutions, 15 ajouts, 13 modifications de voies d'administration. L'acceptation des propositions pharmaceutiques était de 96%. La consommation moyenne a été réduite de 1,6 médicaments par patients et par jour. Les interventions ont réduit le coût total journalier de 9,5 à 8,8 € par patient et par jour. Les modifications apportées par le pharmacien ont permis d'économiser près de 5610 € par mois.

Identifier, résoudre et renseigner les problèmes médicamenteux font partie de l'exercice pharmaceutique. L'intégration d'un pharmacien clinicien au sein d'un service clinique est positive à la fois au plan économique et pour la santé du patient.

Assessment of the clinical impact of a pharmacist's recommendations in an oncogeriatric unit.

Drug-related problems (DRPs) are common in geriatric population due to polypharmacy and age related physiologic, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. This study was conducted to determine the effectiveness of a pharmacist in recognizing and resolving drug therapy costs, and maintaining positive clinical outcomes in a oncogeriatric unit.

Interventions involved patients aged 70 years or older, hospitalized in the oncology unit. During the 6-month study, the clinical pharmacist saw 109 patients over 227 visits. Patients used on average 5 drugs a day. Eleven types of DRPs (574) were identified: drug use without indication (62), adverse drug reaction (62), improper drug selection (61), duplication (33), overdose (26), contra-indication (11), untreated indication (8), treatment no received (8), subtherapeutic dosage (5), laboratory monitoring necessary (27) and drug-drug interaction (271). 234 drug-specific interventions were suggested, included 143 discontinuations, 27 adjustments of dosage, 21 optimizations, 15 substitutions, 15 drug additions, 13 modifications of administration ways. Acceptance of pharmacist-recommended changes in drug therapy was 96%. A mean reduction of 1,6 agents per patient and per day was achieved in the elderly patients consulted. Interventions reduced the daily cost from 9,5 to 8,8 € per patient. Drug changes suggested by the pharmacist resulted in savings of 5610 € for one month period.

Identification, resolution and documentation of DRPs are important to pharmacy practice. The integration of the critical care pharmacist into clinical rounds results in significant cost avoidance and improves overall patient care.

THESE de PHARMACIE - Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités.

MOTS-CLES : Pharmacie Clinique – Patients âgés – Cancer – Interventions pharmaceutiques - Impacts – Economie.

Pharmacie Centrale et Service d'Oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren de Limoges, 2 avenue Martin Luther King – 87 042 LIMOGES CEDEX.
