

Université de Strasbourg

U.F.R. des SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2012

N° _____

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE SPÉCIALISÉE

Présenté et soutenu par
Sophia HANNOU
Née le **15 juin 1982** à **Strasbourg**
le **07 septembre 2012**

Tenant lieu de

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ÉLABORATION
D'UNE LISTE PRÉFÉRENTIELLE DE MÉDICAMENTS
ADAPTÉS À LA PERSONNE ÂGÉE ET
À DESTINATION DES EHPAD**

Président du jury : Monsieur le Professeur Thierry Vandamme

Directeur du mémoire : Monsieur le Docteur Bruno MICHEL

Membres du jury : Madame le Docteur Nathalie THILLY
 Madame le Docteur Marie-Christine RYBARCZYK
 Madame le Docteur Marie AUBE
 Monsieur le Docteur Pierre Olivier LANG

Approuvé par le Président de l'Université de Strasbourg en date du

**UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE PHARMACIE**

Doyen : M. J.Y. PABST

Directeurs-adjoints :

Mme. Y. RIVAL (Enseignement Formation commune)

M. J.M. LESSINGER (Enseignement filières)

M. T. VANDAMME (Recherche)

Etudiant : M. F. LESSER

Mme C. HEITZ, Directeur Masters Sciences du médicament

M. B. VAN OVERLOOP, Directeur Licence professionnelle

Mme C. MAECHLING, Chargée de mission Planification et ressources pédagogiques

Responsable Administratif : Mme M.F. GREYS

Liste du personnel enseignant-chercheur

Professeurs émérites : M. A. GAIRARD - M. M. GOELDNER

Professeurs :

M. A. BERETZ	Pharmacologie
M. P. BOUCHER	Physiologie
Mme L. BOUREL	Chimie thérapeutique
M. P. GEORGEL	Bactériologie, Virologie
M. J.P. GIES	Pharmacologie moléculaire
Mme C. HEITZ	Pharmacie clinique
M. M. HIBERT	Chimie organique
Mme M.C. KILHOFFER	Biologie moléculaire
M. M. LEHMANN	Biologie cellulaire
M. J.M. LESSINGER	Biochimie
Mme A. LOBSTEIN	Pharmacognosie
M. E. MARCHIONI	Chimie analytique
M. Y. MELY	Physique et Biophysique
M. J.Y. PABST	Droit Economie pharm.
Mme N. PAGES	Toxicologie
M. B. PESSON	Parasitologie
Mme F. PONS	Toxicologie
Mme V. SCHINI-KERTH	Pharmacologie
M. B. SPIESS	Chimie physique et minérale
Mme G. UBEAUD-SEQUIER	Pharmacocinétique
M. T. VANDAMME	Biogalénique
Mme D. WACHSMANN	Immunologie
M. P. WEHRLE	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences :

Mme K. ALARCON	Chimie bioorganique
M. P. ANDRE	Bactériologie
M. N. ANTON	Pharmacie biogalénique
M. Y. ARNTZ	Biophysique moléculaire
Mme M. BERGAENTZLE	Chimie analytique
Mme H. BIETH	Chimie analytique
Mme F. BINDLER	Chimie analytique
Mme N. BOULANGER	Parasitologie
M. A. BOURGUIGNAT	Biochimie
M. E. BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Mme V. BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Mme A. CASSET	Toxicologie
M. T. CHATAIGNEAU	Pharmacologie
M. P. DIDIER	Biophotonique
M. S. DUMONT	Biologie cellulaire
M. S. ENNAHAR	Chimie analytique
Mme N. ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie
Mme N. GLASSER	Mathématique et Inform.
Mme G. HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Mme B. HEURTAULT	Pharmacie galénique
Mme E. KELLENBERGER	Bio-Informatique
Mme R. LEVY	Virologie et Bactériologie
Mme C. MAECHLING	Chimie physique
Mme R. MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
M. B. MICHEL	Pharmaco-économie
Mme N. NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Mme F. PERNOT	Physiologie
Mme S. PERROTEY	Parasitologie
M. P. PIERRAT	Chimie organique
Mme E. REAL	Biochimie
Mme Y. RIVAL	Chimie organique
Mme E. ROGER	Pharmacie galénique
M. C. SCHNEIDER	Biochimie
Mme P. SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Mme M.V. SPANEDDA	Chimie thérapeutique
M. J.F. STAMBACH	Chimie thérapeutique
M. J. TERRAND	Physiopathologie
Mme N. TOUNSI	Chimie physique
Mme A. URBAIN	Pharmacognosie
M. B. VAN OVERLOOP	Physiologie
Mme C. VONTHRON	Pharmacognosie
M. B. WENIGER	Pharmacognosie
Mme M. ZENIOU	Chimiogénomique

PAST :

M. P. KERTH	Pharmacologie
Mme C. WILLER - WEHRLE	Pharmacie d'officine

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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine; en aucun cas, je ne consentirai utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Remerciements

A Monsieur Thierry Vandamme, Professeur à la faculté de Pharmacie

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail.
Je te remercie de m'avoir guidée et soutenue tout au long de ces quatre années d'internat.
Reçois ici ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Bruno Michel, Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie

Merci de m'avoir attribuée ce sujet et d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.
Reçois ma profonde gratitude pour tes conseils, ta disponibilité et ta gentillesse.

A Madame Marie-Christine Rybarczyk, pharmacien praticien hospitalier à l'ARS

Je te remercie de m'avoir accompagnée depuis le début de cette étude. Merci également pour ces chaleureux moments passés à l'OMEDIT, pour ta patience et ta gentillesse.
Reçois ici mes meilleurs souvenirs et ma sincère reconnaissance

A Madame Marie Aubé, Pharmacien à l'UGECAM

Merci d'avoir participé à cette étude en tant qu'expert et d'avoir accepté de juger ce travail.
Pendant mon internat, tu as su me transmettre de vraies valeurs tant sur le plan professionnel que personnel.
Reçois ici mon estimation la plus sincère.

A Monsieur Pierre Olivier Lan, Médecin

J'ai apprécié tes conseils à l'initiation de cette étude, merci d'y avoir participé en tant qu'expert. Tu me fais l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail.
Reçois ici ma considération la plus sincère.

A Madame Nathalie Thilly, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie

Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de ce travail, et pour l'honneur que vous me faite en acceptant de participer à ce jury.
Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur Laurent Habert, Directeur de l'ARS

Recevez ma considération la plus sincère pour m'avoir permis d'effectuer mon stage à l'OMEDIT et pour m'avoir accueillie au sein de l'Agence.

Aux membres du pôle "Appui à la Performance et Gestion du Risque"

Merci pour votre sympathie et votre soutien tout au long de ce travail.

Aux membres du pôle "Observatoire et Analyse des Données de Santé"

Vous m'avez permis de mener avec efficacité cette étude. Merci pour votre contribution et pour votre soutien.

Je tiens à remercier toutes les personnes que j'oublie de citer et qui m'ont aidée lors de ce travail que ce soit en termes d'apport de connaissances scientifiques, pour leurs conseils pratiques ou leurs soutiens.

Un grand merci à tous les enseignants, pharmaciens, médecins, préparateurs, infirmiers que j'ai côtoyé tout au long de mes études et qui ont participé à mon apprentissage.

Aux directeurs d'EHPAD, médecins coordonnateurs et pharmaciens référents pour m'avoir communiqué leur livret thérapeutique,

Aux experts ayant participé à cette étude,

Dr. Marie AUBE (Pharmacien de PUI, UGECAM-Alsace); Pr. Jean Pierre BAEYENS (Gérialre, Professeur à l'université de Luxembourg, Belgique); Dr. Lionel BENDAVID (Médecin Coordonnateur, Résidence Hirschler); Dr. Benoît BERGAENTZLE (Pharmacien d'officine, Mulhouse); Dr. Anne-Marie BOSSERT (Pharmacien de PUI, CH Obernai); Pr. Christophe BULA (Chef de service de gérialre CHUV de Lausanne); Dr. William CALLET (Gérialre, PH, CH Sélestat); Dr. Karen CAYRON (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Oberhausbergen); Dr. Philippe CLAUDE (Gérialre, Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Strasbourg); Dr. Félix COHEN (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Mulhouse); Drs. Jean-Philippe DANIEL et Bénédicte GOURIEUX (Pharmaciens de PUI, CHRU Strasbourg); Drs. Eva DELAGO et María MUÑOZ GARCIA (Pharmaciens PUI, Hôpital Universitaire Ramón et Cajal, Madrid); Dr. Mohamed El AATMANI (Pharmacien de PUI, CH Bischwiller); Dr. Gabrielle DE GUIO (Gérialre, GHSV) et le staff de gérialre du GHSV ; Dr. Daniel GUILLARD (Pharmacien de PUI, CH Mulhouse); Dr. Françoise GUILLARD (Pharmacien de PUI, Diaconat, Mulhouse); Dr. Alain HEITZ (PH, Oncogérialre, CHRU Strasbourg); Pr. Christiane HEITZ (Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg); Dr. Maurice HERTZOG (Gérialre, Chef du département gérialre, Groupe Hospitalier Centre Alsace); Dr. Roselyne ILTIS (Gérialre, Chef de pôle médecine et réadaptation, CH Bischwiller); Pr. Jean-Louis IMBS (Pharmacologue, Consultant, CHRU Strasbourg); Pr. Georges KALTENBACH (Gérialre, Chef de pôle gérialre, CHRU Strasbourg); Dr. Patrick KARCHER (PH service de gérialre, CHRU Strasbourg); Dr. Franck KESSLER (Pharmacien d'officine, Morsbronn-les-Bains et Membre de l'URPS Alsace); Dr. Nhôn LAM (Pharmacien de PUI, CH Pfastatt); Dr. Dominique LANG (PH, Gérialre, HL Molsheim); Dr. Pierre-Olivier LANG (Gérialre, Hôpitaux universitaires de Genève); Dr. Anne LEVASSEUR-GOETZ (Médecin Coordonnateur, Strasbourg); Dr. Michel LEVEQUE (Gérialre, Médecin Généraliste, Thann); Dr. Alain LION (Gérialre, gestionnaire d'EHPAD, Lutterbach); Dr. Catherine LUTTRINGER (Pharmacien de PUI, HIVA Sainte-Marie-aux-Mines); Dr. Joëlle MARCHAL-FENNINGER (Gérialre, PH, CH Bischwiller); Dr. Pascal MEYVAERT (Gérialre Médecin Généraliste, Gerstheim; Médecin Coordonnateur, Rhinau; Président de l'AMCEAL); Dr. Jean-Marc MICHEL (Chef de pôle de gérontologie clinique, CH Colmar); Dr. Caroline OULERICH (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Drusenheim); Dr. Yves PASSADORI (PH, Service de gérialre, Médecin coordonnateur, CH Mulhouse); Dr. Laurent PERELLO (Pharmacien de PUI, CDRS, Colmar); Drs. Michel PIMBEL et Julien DELEDIQUE (Pharmaciens d'officine, Turckheim); Dr. Max PRUDENT (Gérialre, service de gérialre, CHU Reims); Dr. Marcel RUETSCH (Gérialre, Médecin généraliste, Dessenheim); Dr. Thierry SCHERER (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Ruffenach); Dr. Pierre-Paul SCHLEGEL (Médecin Généraliste, Kingersheim, Président de l'URML-Alsace); Dr. Alexandre SIMALEU (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Hôpital de Rixheim); Dr. Martine STEFFEN (Gérialre, Médecin Coordonnateur, Mulhouse); Dr. Martine TEBACHER (PH, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Strasbourg); Dr. Jean-Marc TOSI (Pharmacien de PUI, CH Erstein); Dr. Philippe TURNANI (Pharmacien d'officine, Reiningue); Pr. Jean-Marie VETEL (Gérialre, PH service de gérialre, CH du MANS); Pr. Thomas VOGEL (Gérialre, CHRU Strasbourg); Dr. Luc WALTER (Médecin Généraliste, Médecin coordonnateur, Bergheim); Dr. Marie WELSCH (PH, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Strasbourg); Dr. Claude WINDSTEIN (Pharmacien d'officine, La Petite Pierre); Dr. Martine ZEISSER (Médecin Généraliste, Médecin Coordonnateur, Moosch).

Recevez ici l'assurance de ma profonde estime.

Je dédie ce mémoire

A mes parents, qui n'ont jamais cessé de me soutenir tout au long de cette belle vie et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui.

A mes frères,

A mes sœurs,

A tous mes amis.

Table des matières

Liste des abréviations	12
Liste des figures	14
Liste des tableaux	15
1 Introduction	16
2 Matériel et méthodes	20
2.1 Elaboration de la liste préliminaire	21
2.1.1 Recensement des livrets thérapeutiques	21
2.1.2 Analyse des livrets thérapeutiques recueillis	21
2.1.3 Molécules constituant la liste préliminaire.....	21
2.2 Evaluation de la liste préliminaire par les experts.....	21
2.2.1 Méthode de consensus Delphi.....	22
2.2.1.1 Généralités.....	22
2.2.1.2 Méthode Delphi appliquée à l'étude LPM-PA.....	22
2.2.2 Choix des experts	23
2.2.3 Elaboration des questionnaires	23
2.2.3.1 Questionnaire du premier tour.....	23
2.2.3.1.1 Questions de l'enquête.....	24
2.2.3.1.2 Ajout de commentaires	24
2.2.3.1.3 Ajout de molécules	24
2.2.3.2 Questionnaire du deuxième tour	24
2.2.3.2.1 Questions de l'enquête.....	24
2.2.3.2.2 Ajout de commentaires	24
2.2.3.3 Positionnement de l'OMEDIT sur les molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour.....	25
2.2.4 Déroulement de l'étude	25
2.2.5 Analyse statistique des réponses	25
2.2.5.1 Analyse statistique du premier tour.....	25
2.2.5.2 Analyse statistique du deuxième tour.....	26
2.2.5.3 Degré d'accord entre experts : médecin versus pharmacien	26
2.3 Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature.....	26
2.3.1 Médicaments inappropriés selon la littérature.....	27
2.3.2 Molécules inappropriées dans la liste préliminaire	27
2.3.3 Comparaison de l'avis des experts aux données de la littérature	27
2.4 Finalisation de la LPM-PA.....	27
2.4.1 Molécules constituant la LPM-PA	27
2.4.2 Informations complémentaires	27
3 Résultats	28
3.1 Elaboration de la liste préliminaire de l'étude.....	28
3.1.1 Recensement et recueil des livrets thérapeutiques	28
3.1.1.1 Recensement des livrets thérapeutiques	28
3.1.1.2 Recueil des livrets thérapeutiques	28
3.1.2 Analyse des livrets thérapeutiques	29
3.1.2.1 Caractéristiques des livrets.....	29

3.1.2.2	Uniformisation du contenu.....	29
3.1.3	Molécules retenues pour la liste préliminaire	31
3.1.4	Molécules non retenues pour la liste préliminaire	31
3.2	Evaluation de la liste préliminaire par les experts.....	32
3.2.1	Composition du panel d'experts.....	32
3.2.2	Résultats de l'enquête.....	34
3.2.2.1	Réponses du premier tour.....	35
3.2.2.1.1	Réponses aux questions	35
3.2.2.1.1.1	Molécules appropriées	35
3.2.2.1.1.2	Molécules inappropriées.....	36
3.2.2.1.1.3	Molécules n'ayant pas obtenu de consensus	36
3.2.2.1.2	Commentaires des experts au premier tour	36
3.2.2.1.3	Propositions d'ajouts	36
3.2.2.1.3.1	Propositions non retenues	37
3.2.2.1.3.2	Propositions retenues	37
3.2.2.1.3.3	Croisement des molécules non retenues pour la liste préliminaire aux molécules proposées par les experts.....	37
3.2.2.2	Réponses du deuxième tour.....	37
3.2.2.2.1	Réponses aux questions	38
3.2.2.2.1.1	Molécules appropriées	38
3.2.2.2.1.2	Molécules inappropriées.....	38
3.2.2.2.1.3	Molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour	39
3.2.2.2.2	Commentaires des experts au deuxième tour	39
3.2.2.3	Positionnement de l'OMEDIT Alsace sur les molécules sans consensus du deuxième tour.....	39
3.2.2.4	Mesure du degré d'accord médecin /pharmacien.....	39
3.2.2.4.1	Au premier tour	39
3.2.2.4.2	Au deuxième tour	40
3.3	Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature.....	40
3.3.1	Molécules inappropriées selon la littérature.....	40
3.3.2	Molécules inappropriées selon la littérature présentes dans la liste préliminaire	41
3.3.3	Comparaison de l'avis des experts aux données de la littérature	42
3.3.3.1	Molécules inappropriées selon les experts et la littérature.....	43
3.3.3.2	Molécules validées par les experts et inappropriées selon la littérature.....	44
3.3.3.3	Molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour et citées dans la littérature	45
3.3.3.4	Molécules inappropriées selon les experts et non citées dans la littérature .	46
3.4	Finalisation de la LPM-PA.....	47
3.4.1	Molécules	47
3.4.2	Informations complémentaires	47
3.4.2.1	Spécialité de référence	47
3.4.2.2	Générique	47
3.4.2.3	SMR	47
3.4.2.4	Dosage	47
3.4.2.5	Formes galéniques.....	48
3.4.2.6	Modalités d'administration	48
3.4.2.7	Autres informations utiles	48
3.4.2.8	Vigilance en cas d'altération de la fonction rénale et hépatique.....	48
4	Discussion	49
4.1	Elaboration de la liste préliminaire	49

4.1.1	Sources de données	49
4.1.1.1	Livrets thérapeutiques d'EHPAD sans PUI	49
4.1.1.2	Autres sources possibles.....	49
4.1.1.2.1	Données bibliographiques	49
4.1.1.2.2	Données de consommation.....	49
4.1.1.2.3	Livrets thérapeutiques d'EHPAD avec PUI.....	50
4.1.2	Analyse des livrets thérapeutiques recueillis	50
4.1.2.1	Etat des lieux des livrets disponibles.....	50
4.1.2.2	Choix de la classification ATC	50
4.1.2.3	Taux de présence	51
4.1.2.4	Molécules non retenues pour la liste préliminaire	51
4.2	Evaluation de la liste préliminaire par les experts.....	52
4.2.1	Méthode de consensus.....	52
4.2.1.1	Choix de la méthode Delphi	52
4.2.1.2	Autres méthodes de consensus	52
4.2.1.2.1	Méthode Delphi modifiée.....	52
4.2.1.2.2	Méthode groupe nominal.....	52
4.2.1.2.3	Conférence de consensus.....	53
4.2.1.2.4	Méthode RAND/UCLA.....	53
4.2.1.3	Panel d'experts	53
4.2.1.4	Questionnaires	54
4.2.1.5	Nombre de tours	54
4.2.1.6	Avis de l'OMEDIT.....	54
4.2.1.7	Analyse des résultats	54
4.2.2	Molécules validées	55
4.2.3	Molécules exclues	55
4.3	Croisement de la liste préliminaire évaluée par les experts avec les données de la littérature	56
4.3.1	Données de la littérature.....	56
4.3.1.1	Choix des articles	56
4.3.1.2	Limites des articles choisis.....	56
4.3.1.2.1	Molécules disponibles en France.....	56
4.3.1.2.2	Molécules inappropriées prises individuellement	56
4.3.1.2.3	Différences entre listes pour une même molécule.....	57
4.3.2	Résultats du croisement.....	57
4.3.2.1	Molécules inappropriées selon les experts et la littérature.....	57
4.3.2.2	Molécules appropriées selon les experts et inappropriées selon la littérature.....	57
4.3.2.3	Molécules inappropriées selon les experts non citées dans la littérature	58
4.4	Autres listes de médicaments appropriés pour le sujet âgé issues de travaux inter-établissements ou régionaux, disponibles ou à venir	58
4.4.1	Liste Korian.....	58
4.4.1.1	Méthodologie du groupe Korian	58
4.4.1.2	Comparaison à la méthodologie de l'étude LPM-PA	59
4.4.2	Liste "positive"/pharma-fiches	59
4.4.2.1	Méthodologie de la SNGC	59
4.4.2.2	Comparaison à la méthodologie de l'étude LPM-PA.	60
4.4.3	Liste OMEDIT Centre.....	60
4.5	Appropriation de la liste au sein d'un établissement.....	61
4.5.1	Missions du médecin coordonnateur et du pharmacien référent.....	61

4.5.2	Retrait de molécules non nécessaires à l'EHPAD	61
4.5.3	Ajout de molécules nécessaires à l'EHPAD	61
4.5.4	Choix du générique dans le livret.....	62
4.6	Mise à jour de la liste LPM-PA.....	62
5	Perspectives.....	63
6	Conclusion.....	64
	Références bibliographiques	65
Annexe 1 :	Logigramme d'aide à l'élaboration d'une liste préférentielle.....	69
Annexe 2 :	Molécules non retenues pour la liste préliminaire.....	70
Annexe 3 :	Résultats du premier tour de l'étude LPM-PA.....	75
Annexe 4 :	Commentaires des experts aux premier et deuxième tours de l'étude.....	94
Annexe 5 :	Propositions d'ajouts de molécules et avis de l'OMEDIT.....	132
Annexe 6 :	Résultats du deuxième tour de l'étude.....	139
Annexe 7 :	Positionnement de l'OMEDIT sur les molécules sans consensus à l'issue second tour.....	145
Annexe 8 :	Médicaments inappropriés selon la liste de Beers 2012, de Laroche et Priscus.....	151
Annexe 9 :	Liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée.....	162

Liste des abréviations

AGGIR : Autonomie, Gérontologie, Groupe Iso-Ressources
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMCEAL : Association des Médecins Coordonnateurs en EHPAD d'Alsace
Amp : ampoule
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARS : Agence régionale de santé
ATC : Anatomique Thérapeutique et Chimique
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : AntiVitamine K
B : liste de Beers 2012
B/R : bénéfice risque
BRD : bénéfice/risque défavorable
CDRS : Centre Départemental de Repos et de Soins
Cp : comprimé
CH : Centre Hospitalier
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHUV : Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois
CI : contre-indication
Cl. Cr. : clairance de la créatinine
COMT : catéchol-O- méthyltransférase
CPS : Code de la Santé Publique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
ED : efficacité douteuse
EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
Fl. : flacon
g. : gramme
gél. : gélule
h. : heure
GHSV : Groupe Hospitalier Saint Vincent
GIR : Groupe iso-ressource
H₂ : histaminique de type 2
HAS : Haute Autorité de Santé
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IH : insuffisance hépatique
IM : intra-musculaire
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
Inj : injectable
INR : international normalized ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IR : insuffisance rénale

IRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IV : intraveineux
j. : jour
L : liste de Laroche
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LI : Libération Immédiate
LP : Libération Prolongée
LPM-PA : Liste Préférentielle de Médicaments Adaptés à la Personne Agée
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
Med : médecin
MI : Médicament Inapproprié
ml : millilitre
MMS : Mini Mental State
NR : non remboursé
OMEDIT : Observatoire du Médicament des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 p : probabilité
P : liste Priscus
Pharm : pharmacien
PMI : Prescription Médicamenteuse Inappropriée
Pom : pommade
PA : personne âgée
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SA : sujet âgé
sach. : sachet
SC : sous-cutané
SMR : Service Médical Rendu
SNG : sonde naso-gastrique
sol. : solution
susp. : suspension
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TDAH : trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité
 t° : température
tb : tube
U ou UI : unité internationale
UCLA : Université de Californie, Los Angeles
UGECAM : Union pour la Gestion des Etablissements des Caisse d'Assurance Maladie
URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé
 μg : microgramme
 \emptyset : absence de
 \downarrow : diminution
 \uparrow : augmentation
/!\ : attention vigilance
> : supérieur
< : inférieur

Liste des figures

Figure 1 Les grandes étapes d'élaboration de la LPM-PA.....	20
Figure 2 Représentation des différentes étapes de la méthode Delphi de l'étude LPM-PA	22
Figure 3 Copie d'écran d'un onglet Excel [®] du questionnaire de l'étude LPM-PA.....	23
Figure 4 Devenir des molécules en fonction de l'intervalle de confiance	26
Figure 5 Recensement des EHPAD sans PUI d'Alsace disposant d'un livret thérapeutique ..	28
Figure 6 Répartition des experts ayant participé à l'étude selon la profession aux premier et deuxième tours	32
Figure 7 Répartition des experts en fonction de leur profession au premier tour	33
Figure 8 Répartition des experts en fonction de leur profession au deuxième tour	33
Figure 9 Résultats des premier et deuxième tours de l'étude LPM - PA	34
Figure 10 Répartition en fonction de la classe thérapeutique des molécules maintenues, exclues et n'ayant pas recueilli de consensus d'opinions au premier tour.....	35
Figure 11 Répartition en fonction de la classe thérapeutique des molécules exclues et des molécules n'ayant pas recueilli de consensus d'opinions au deuxième tour	38
Figure 12 Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature	42

Liste des tableaux

Tableau 1 Déroulement de l'étude LPM-PA	25
Tableau 2 Inventaire des livrets réceptionnés et nombre d'EHPAD concernés.....	29
Tableau 3 Comparaison des principales caractéristiques des livrets thérapeutiques analysés	30
Tableau 4 Répartition par classe ATC des molécules retenues pour faire partie de la liste préliminaire	31
Tableau 5 Répartition par classe ATC des molécules non retenues pour faire partie de la liste préliminaire	31
Tableau 6 Molécules pour lesquelles un désaccord a été observé entre médecins et pharmaciens au premier tour de l'étude.....	40
Tableau 7 Synthèse du croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature	41
Tableau 8 Liste de molécules inappropriées selon les experts de l'étude LPM-PA et citées dans la littérature	43
Tableau 9 Liste de molécules validées par les experts et inappropriées selon la littérature ...	44
Tableau 10 Liste de molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour de l'étude LPM-PA et citées dans la littérature	45
Tableau 11 Liste de molécules inappropriées selon les experts de l'étude LPM –PA et non citées dans la littérature	46

1 Introduction

Une personne âgée peut être définie de façon variable selon la source utilisée. D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS), la personne âgée est une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) quant à elle, a retenu comme critère le seuil de 65 ans. La part des personnes âgées de plus de 75 ans représentait 7,7% de la population alsacienne contre 8,6% au niveau national en 2009 [1].

Une personne âgée est dite dépendante lorsqu'elle ne peut plus accomplir seule les actes essentiels de la vie courante. La dépendance est évaluée à l'aide de la grille Autonomie gérontologie groupe iso-ressources (AGGIR). Elle répartit les personnes âgées en fonction de leur perte d'autonomie en Groupes iso-ressources (GIR) à 6 niveaux selon le degré de dépendance de sévère à modérée [2]. Le nombre de personnes âgées pouvant bénéficier d'une Allocation personnalisée d'autonomie (APA) permet d'estimer le nombre de personnes âgées dépendantes [3]. En 2010, 21,85% de la population âgée de plus de 75 ans ont bénéficié d'une APA en Alsace, contre 20,81% pour le reste de la France [4].

Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont des structures médico-sociales qui accueillent des personnes âgées dépendantes. En 2011, 10,48 % des personnes âgées de plus de 75 ans en Alsace résidaient en EHPAD [1]. Les EHPAD sont de natures variées. Ils se distinguent par leur taille, leur lieu d'implantation et leur statut juridique [5]. Cette hétérogénéité explique des modalités de tarification compliquées et encore insatisfaisantes. La volonté des pouvoirs publics tend progressivement vers l'équité dans le calcul des dotations.

A ce jour, pour les EHPAD ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), l'Assurance maladie rembourse les médicaments aux résidents dans les mêmes conditions que s'ils étaient à domicile. Des tentatives de révisions des modalités de prise en charge des médicaments ont été faites à plusieurs reprises au cours de l'histoire [5]. La dernière en date a été inscrite dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2009.

Cette loi proposait un nouveau mode de financement des EHPAD avec la réintégration des médicaments dans les forfaits de soins. Un effet régulateur était attendu grâce à la fixation d'un coût de traitement journalier par résident qui responsabiliserait les différents acteurs dans l'utilisation des médicaments.

Une expérimentation a été lancée fin 2009. Un bilan d'étape, établi en avril 2010, a recommandé le report de la date initialement prévue en 2011 pour la généralisation de la réintégration compte tenu des difficultés pratiques rencontrées. Les modalités de prise en charge financière des médicaments onéreux représentent une de ces limites.

Le rapport d'évaluation de l'expérimentation de 2010 a alors proposé une démarche alternative visant à substituer une logique de maîtrise des budgets par une logique d'incitation à la qualité des prescriptions [6]. Cette alternative fondée sur des engagements contractuels intègre en premier lieu le bon usage du médicament et l'évaluation des pratiques. Elle permet d'atteindre avec plus de souplesse les principaux objectifs de qualité et de maîtrise des coûts de la réintégration des médicaments dans le forfait de soins des EHPAD sans PUI.

Cette approche est en cohérence avec les multiples démarches engagées par les différentes instances nationales, dans le cadre des priorités de santé publique, relatives à la lutte contre l'iatrogénie et à l'amélioration du bon usage des médicaments chez les personnes âgées.

La HAS a produit un nombre important de documents relatifs à l'amélioration de la prescription chez la personne âgée. Des recommandations ont été publiées, elles abordent des thèmes relatifs à la maladie d'Alzheimer, la confusion aiguë chez la personne âgée, la prise en charge des chutes répétées, les modalités d'arrêt des benzodiazépines [7] [8] [9] [10].

Elle consacre en outre des programmes pilotes d'amélioration de la prescription notamment le programme PMSA "ensemble, améliorons la Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé" et le programme Psycho SA "ensemble, améliorons la prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé" [11] [12].

De plus, dans le manuel de certification des établissements de santé V2010, révisé en 2011, la HAS dédie un critère spécifique à la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (référence 20 critère 20b) [13]. Il convient alors aux établissements de définir une politique formalisée de juste prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, d'enclencher des actions de sensibilisation et/ou de formation professionnelle et d'organiser une évaluation des pratiques de prescription et/ou des revues de pertinence.

L'ANSM a produit et diffusé la mise au point "prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé" [14].

Les Agences régionales de santé (ARS), créées par la loi Hôpital, patients, santé, territoires (HPST) de 2009, ont des axes stratégiques d'action parmi lesquels l'amélioration de la qualité et de la gestion des risques associés aux soins. La qualité et l'efficacité des prescriptions médicamenteuses en EHPAD constituent une priorité du programme pluriannuel régional de gestion du risque inscrit dans le projet régional de santé d'Alsace de 2012-2016 [15]. La mise en œuvre de cette priorité repose notamment sur la tenue de réunions locales avec les EHPAD. Les établissements sont invités à mettre en œuvre des actions visant à améliorer la qualité de prise en charge des résidents et notamment celle de la prise médicamenteuse dans une logique d'efficacité.

L'Académie nationale de médecine a communiqué en mai 2012 sur les prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée [16]. Elle recommande aux prescripteurs de prendre des mesures en faveur du bon usage du médicament notamment en se limitant aux prescriptions des médicaments indispensables, ayant le meilleur rapport bénéfice/risque, sur une durée appropriée et en surveillant les effets du traitement. Avant toute reconduction d'ordonnance, elle préconise de réévaluer l'utilité de chaque médicament et d'écarter ceux qui seraient sans bénéfice pour le patient. Elle considère que l'âge ne contre-indique pas un traitement médicamenteux, mais impose d'en adapter les objectifs et les modalités en tenant compte des situations polyopathologiques nécessitant une polymédication et du risque accru d'iatrogénie. Elle place le concept de prescription médicamenteuse inappropriée aux côtés des concepts classiques de médicaments contre-indiqués ou de médicaments déconseillés. Dans ce contexte, elle incite les pouvoirs publics et les institutions à établir une liste de médicaments inappropriés pour la personne âgée.

Une prescription médicamenteuse inappropriée (PMI) est définie comme une prescription dont la preuve de l'efficacité dans une indication donnée est absente, ayant un risque élevé d'effets indésirables, un rapport coût/efficacité et bénéfice/risque défavorables [17] alors qu'une alternative plus sûre ou d'efficacité équivalente est disponible [18]. La PMI est un

problème de santé publique car elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité et de la consommation de ressources de santé, ce principalement en raison de la survenue d'effets indésirables [19].

Une évaluation des pratiques de prescription et de dispensation au sein des EHPAD disposant ou non d'une PUI a été réalisée par l'OMEDIT Alsace en 2010 [20]. A cette occasion, 469 ordonnances de patients âgés de 80 ans ou plus ont été analysées. Un total de 3811 lignes de prescription a été dénombré. 419 prescriptions étaient considérées comme inappropriées chez le sujet âgé selon la littérature [18] [27] [36], ce qui correspond en moyenne à un médicament inapproprié par ordonnance. Ce constat souligne l'importance de mettre en place dans les EHPAD des dispositifs permettant de réduire les prescriptions médicamenteuses inappropriées.

Une liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée est constituée de molécules ayant une balance bénéfique/risque favorable, une utilité justifiée et dont l'usage est bien établi auprès de cette population.

Elle permet d'optimiser les pratiques de prescription en favorisant l'efficacité et la rationalisation des soins et d'harmoniser les pratiques entre les différents intervenants (médecins, pharmaciens, infirmiers). Elle favorise également la mise en application des recommandations de prescriptions chez le sujet âgé de la HAS [11]. Cette dernière préconise d'éviter les médicaments n'ayant pas ou plus d'indications, de prescrire ceux dont l'efficacité a été démontrée, de mieux tenir compte du rapport bénéfique/risque, d'éviter l'usage de médicaments inappropriés et de réduire la prescription de médicaments ayant un service médical rendu (SMR) insuffisant.

De plus, la liste préférentielle contribue également de prévenir les événements indésirables en sécurisant le circuit du médicament en EHPAD. La finalité d'un circuit sécurisé est d'administrer le bon médicament, au bon patient, au bon moment, à la bonne dose, par la bonne voie d'administration et avec la bonne galénique. De fait, la prescription, première étape dans le circuit du médicament, permet de réduire le risque d'événements indésirables lorsqu'elle est étayée par une liste de médicaments appropriés. Elle permet également de sécuriser l'étape d'administration car elle apporte une meilleure connaissance des médicaments à l'équipe soignante, en lui donnant accès à des informations complémentaires pour l'administration des médicaments.

L'intégration d'une liste préférentielle de médicaments dans un EHPAD apparaît alors comme un outil incontournable permettant de répondre aux objectifs d'amélioration de la qualité de prise en charge médicamenteuse et de la maîtrise du risque iatrogène.

Une liste préférentielle de médicaments est spécifique à un établissement et devrait pouvoir répondre à la majorité de ses besoins. Elle est élaborée dans un contexte pluridisciplinaire en faisant notamment participer les médecins coordonnateurs, les pharmaciens et les médecins libéraux. Certes, le médecin coordonnateur de l'EHPAD est le premier à être investi de cette mission. Il "*élabore une liste, par classes, des médicaments à utiliser préférentiellement, en collaboration avec les médecins traitants des résidents, et, le cas échéant, avec le pharmacien...*" conformément au décret n°2005-560 du 27 mai 2005. Le pharmacien collabore "*à l'élaboration, par le médecin coordonnateur [...] de la liste des médicaments à utiliser préférentiellement dans chaque classe pharmaco-thérapeutique*" précise l'article L. 5126-6-1 du Code de la santé publique (CSP). De plus, le pharmacien référent, nouveau rôle introduit par la loi HPST, concourt à la bonne gestion et au bon usage des médicaments destinés aux résidents. Il est, avec le médecin coordonnateur, un acteur central de la qualité et de l'adéquation de la prise en charge médicamenteuse des résidents. De même, le médecin

traitant *"participe à l'élaboration ou à la révision de la liste des médicaments à utiliser préférentiellement [...] s'engage à prescrire préférentiellement au sein de la liste »* selon l'arrêté du 30 décembre 2010 fixant les modèles de contrats types devant être signés par les médecins libéraux intervenant dans les EHPAD.

La commission de coordination gériatrique est notamment consultée sur *« la politique du médicament, dont la liste des médicaments à utiliser préférentiellement dans les prescriptions dispensées aux résidents de l'établissement [...] »* précise l'arrêté du 5 septembre 2011.

Le rapport d'évaluation de l'expérimentation de réintégration souligne une forte attente de recommandations nationales de la part des EHPAD visités, pour l'établissement de cette liste [6]. Il n'existe pas à l'heure actuelle de liste de médicaments adaptés aux personnes âgées publiée dans la littérature.

Les OMEDIT (Observatoire du Médicament des Dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) ayant investi le champ médico-social depuis la mise en place des ARS, servent d'appui concernant les thèmes relatifs aux médicaments. Dans ce contexte, ils accompagnent les établissements et interviennent dans l'élaboration des outils qui ont pour vocation à être diffusés et mis à la disposition des EHPAD de leur région. Une initiative développée par l'OMEDIT Franche Comté a permis de proposer un logigramme d'aide à l'élaboration d'une liste préférentielle pour les EHPAD [21]. Il s'agit d'un outil décrivant les grandes étapes nécessaires à l'élaboration de la liste préférentielle (Annexe 1). Un établissement, guidé par cette instruction, aurait la possibilité d'établir sa propre liste.

Dans ce contexte, l'OMEDIT Alsace a mené l'étude LPM-PA (Liste Préférentielle de Médicaments Adaptés à la Personne Agée) dont l'objectif était d'élaborer une liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée servant de support aux EHPAD sans PUI dans la réalisation de leur propre liste.

2 Matériel et méthodes

L'étude LPM-PA, pilotée par l'OMEDIT Alsace, s'est déroulée de décembre 2011 à mars 2012. Elle a été réalisée en plusieurs étapes (Figure 1).

Tout d'abord, une liste préliminaire de médicaments a été établie sur la base de livrets thérapeutiques existants dans les EHPAD sans PUI de la région.

Cette liste préliminaire a ensuite été soumise à un panel d'experts. Une évaluation du caractère approprié ou non de chaque molécule pour le sujet âgé a été effectuée à l'aide d'une méthode de consensus favorisant la prise de décision des participants.

Parallèlement, une sélection de publications relatives aux prescriptions inappropriées chez le sujet âgé a été analysée. La liste préliminaire a été croisée aux données des articles sélectionnés. Les molécules présentes dans la liste préliminaire et considérées comme inappropriées selon la littérature ont été relevées.

La liste obtenue à l'issue de cette étude est composée de molécules validées par les experts comme étant adaptées pour la personne âgée, sur la base de leur pratique et de leur expérience au quotidien. Des informations complémentaires ont été ajoutées pour chaque molécule afin d'orienter au mieux les utilisateurs de la liste.

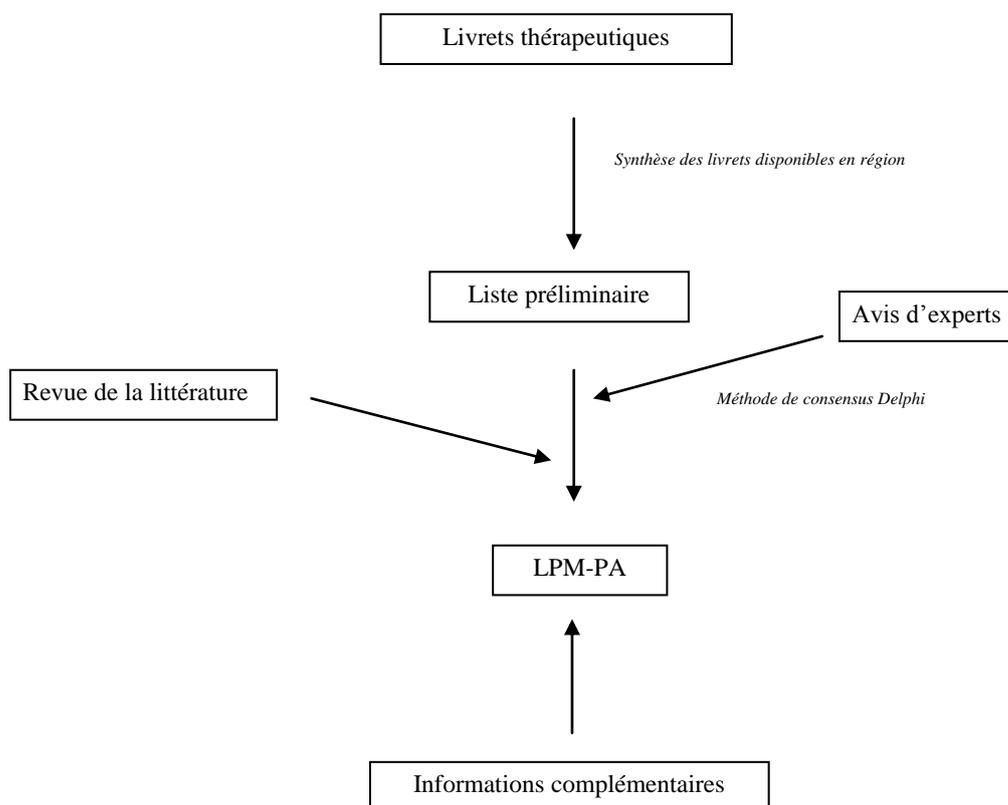


Figure 1 Les grandes étapes d'élaboration de la LPM-PA

2.1 Elaboration de la liste préliminaire

La première étape de l'étude consistait à élaborer une liste préliminaire de médicaments à partir de livrets thérapeutiques provenant d'EHPAD sans PUI d'Alsace et disponibles à l'initiation de l'étude.

2.1.1 Recensement des livrets thérapeutiques

Un état des lieux des livrets thérapeutiques disponibles dans les EHPAD sans PUI d'Alsace a été réalisé au cours du mois de décembre 2011. Un courriel a été adressé aux directeurs de ces établissements. Ils ont été interrogés sur la présence d'un livret thérapeutique au sein de leur structure. En cas de réponse positive, un exemplaire de leur livret thérapeutique leur a été demandé afin de contribuer à la réalisation de cette étude.

2.1.2 Analyse des livrets thérapeutiques recueillis

Les livrets thérapeutiques communiqués à l'OMEDIT Alsace ont été analysés et exploités afin d'élaborer la liste préliminaire de l'étude. Dans un premier temps, les principales caractéristiques des livrets ont été comparées. Puis, les molécules contenues dans les livrets ont été identifiées par leur code Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) et ordonnées selon la classification ATC. Il s'agit d'une classification internationale à cinq niveaux produite et mise à jour par l'OMS [22]. Elle permet de classer les médicaments en fonction de l'anatomie (organe ou système sur lequel ils agissent), de la thérapeutique, de la pharmacologie et de la chimie. Chaque molécule a été identifiée par son code ATC. Cette classification a permis d'uniformiser la présentation des livrets et de les comparer.

2.1.3 Molécules constituant la liste préliminaire

Un recensement des molécules, par leur code ATC, a été réalisé sur l'ensemble des livrets. Un taux de présence a été calculé pour chaque molécule inscrite dans les livrets. Les molécules les plus souvent mentionnées, ont été considérées comme pouvant faire partie de la liste préliminaire. Un taux de représentativité à 20 % a été établi comme critère de sélection. Ainsi, toutes les molécules présentes dans plus de 20% des livrets analysés ont été sélectionnées pour faire partie de la liste préliminaire de l'étude. Inversement, les molécules dont la présence était plus limitée, inférieure à 20 %, n'ont pas été retenues.

2.2 Evaluation de la liste préliminaire par les experts

La liste préliminaire de médicaments a été évaluée par un panel d'experts afin de déterminer les molécules susceptibles de faire partie de la LPM-PA. Ils se sont prononcés sur le caractère approprié ou non de chaque molécule chez le sujet âgé à l'aide d'une méthode de consensus Delphi à deux tours.

2.2.1 Méthode de consensus Delphi

2.2.1.1 Généralités

Un consensus est défini comme un accord général, tacite ou exprimé d'une manière formelle parmi les membres d'un groupe [23]. La méthode Delphi est une méthode de consensus développée dans les années 1950 par Dalkey et Helmer de la RAND corporation [24]. Son objectif est d'apporter l'éclairage d'experts sur des zones d'incertitude, en vue d'une aide à la prise de décision. La technique comporte différentes étapes. Tout d'abord, un groupe de pilotage sélectionne un panel d'experts auquel une série de questionnaires est soumise individuellement et de manière itérative. Les réponses recueillies du premier questionnaire sont analysées par le groupe de pilotage. Un deuxième questionnaire, constitué d'informations obtenues au premier tour, est envoyé aux participants. Chaque membre du groupe a l'occasion de revoir ses opinions après avoir pris connaissance, de manière anonyme, des opinions des autres participants et des raisons qui ont motivé leur choix. Les questionnaires peuvent être ainsi réitérés jusqu'à obtention d'une convergence d'opinions. A chaque tour, l'expert est libre de changer d'avis. Cette méthode a l'avantage de conserver l'anonymat des participants et d'éviter ainsi le phénomène de dominance. Elle permet également de faire participer des experts dispersés géographiquement.

2.2.1.2 Méthode Delphi appliquée à l'étude LPM-PA

La méthode Delphi a été utilisée dans l'étude LPM-PA comme technique d'aide à la prise de décision afin de sélectionner les molécules pouvant faire partie de la liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée (Figure 2). L'étude a été réalisée sous l'égide de l'OMEDIT pour le recrutement des experts, la rédaction des questionnaires et la synthèse des opinions du groupe. Les experts ont été sollicités à deux reprises au cours des deux tours qui constituaient cette étude.

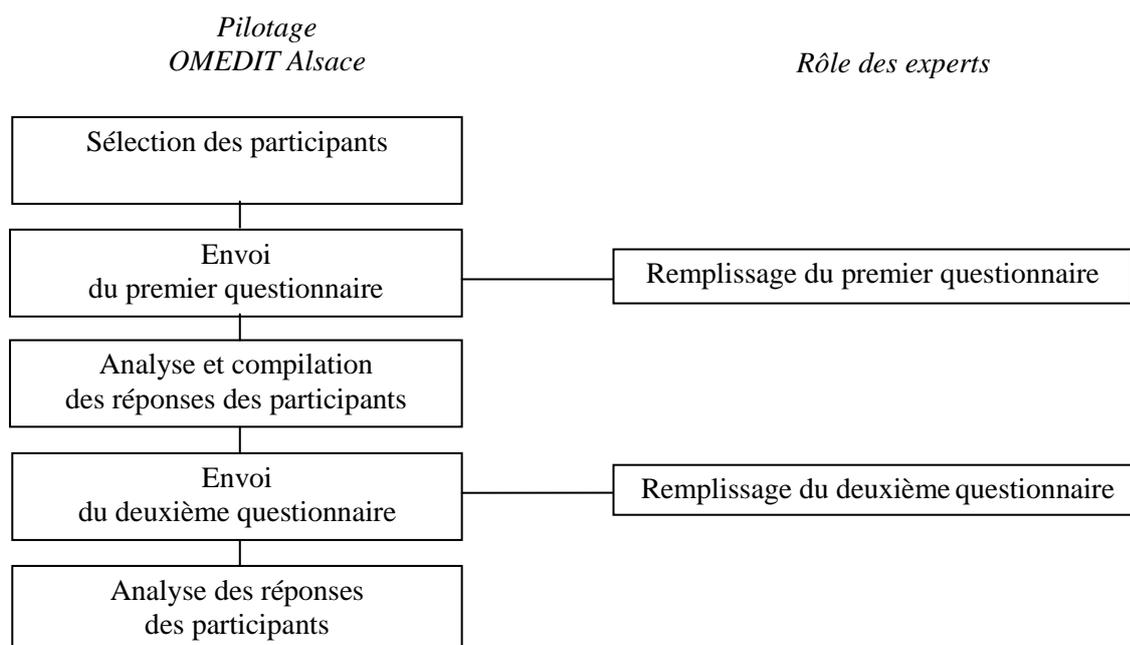


Figure 2 Représentation des différentes étapes de la méthode Delphi de l'étude LPM-PA

2.2.2 Choix des experts

Les experts invités à participer à cette étude ont été sélectionnés pour leurs compétences dans la prise en charge des personnes âgées. Toutes personnes ayant des connaissances pratiques du sujet ont été considérées comme experts. Le choix n'a pas été limité à des personnes ayant une autorité formelle dans ce domaine. Il couvre une variété de spécialités. Des médecins (gériatres, coordonnateurs d'EHPAD, libéraux) ont été sollicités pour participer à cette étude de même que des pharmaciens (exerçant en officine ou dans une PUI), des pharmacovigilants, des pharmacologues ainsi que des universitaires.

Une présentation de l'étude leur a été faite lors d'un premier contact téléphonique. Au cours de cette conversation, ils ont été conviés à participer à l'étude. Le descriptif de l'étude leur a été envoyé par courriel au décours de ce premier contact lorsqu'ils avaient, d'emblée, accepté de participer ou lorsqu'ils souhaitaient prendre un temps de réflexion avant de se déterminer.

2.2.3 Elaboration des questionnaires

2.2.3.1 Questionnaire du premier tour

Le questionnaire du premier tour de l'étude correspond à la liste préliminaire de médicaments obtenue à partir des livrets thérapeutiques d'EHPAD sans PUI de la région Alsace. Il s'agit d'un document sous format Excel® à plusieurs onglets. Le premier onglet donne les instructions de remplissage tandis que les suivants représentent individuellement un groupe anatomique de la classification ATC (Figure 3). Les molécules de la liste préliminaire ont été réparties en fonction de leur code ATC dans les différents volets. Au cours du premier tour, les experts ont été invités à se positionner sur le contenu de la liste en répondant à des questions fermées. Ils avaient la possibilité, s'ils le souhaitaient, de faire des commentaires et/ou de suggérer l'ajout de molécules.

Voies digestives et métabolisme	Réponses	Commentaires
Médicaments pour les troubles de l'acidité		
Antiacides		
Bicarbonate de Na+ + Alginate GAVISCON®		
Médicaments pour l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-oesophagien		
Antagoniste des récepteurs H2		
Ranitidine AZANTAC®, Raniplex®	Tout à fait appropriée Plutôt appropriée Neutre Inappropriée Tout à fait inappropriée	
Inhibiteurs de la pompe à proton		
Esomeprazole INEXIUM®		
Lanzoprazole LANZOR®		
Omeprazole MOPRAL®		
Pantoprazole EUPANTOL®		
Autre médicament pour les troubles de l'acidité		

Figure 3 Copie d'écran d'un onglet Excel® du questionnaire de l'étude LPM-PA

2.2.3.1.1 Questions de l'enquête

Au premier tour, le questionnaire était composé de 338 questions. Une question correspondait à une molécule de la liste préliminaire. Les experts ont été invités à exprimer pour chaque molécule leur degré d'accord ou de désaccord selon que la molécule était appropriée ou non chez le sujet âgé. Les participants répondaient selon une échelle de Likert à 5 items permettant de nuancer leur degré d'accord [25]. Une cotation allant de 1 à 5 a été attribuée à ces items. Le score 1 correspondait à l'item "tout à fait appropriée", 2 "plutôt appropriée", 3 "neutre", 4 "inappropriée" et 5 "tout à fait inappropriée". Les participants avaient la possibilité de n'émettre qu'une seule réponse sur les cinq choix cités. En cas l'absence de réponse, volontaire ou par omission, le score de 0 "ne se prononce pas", a été attribué par défaut.

2.2.3.1.2 Ajout de commentaires

Afin d'étayer leur choix, les experts avaient la possibilité d'ajouter des commentaires dans un espace réservé pour du texte libre. Ils pouvaient argumenter leur choix sur des points relatifs à la forme galénique, l'indication et la situation clinique.

2.2.3.1.3 Ajout de molécules

Pour chaque classe thérapeutique, les participants pouvaient soumettre des propositions d'ajout de molécules qui leur semblaient nécessaires de référencer dans un livret d'EHPAD alors qu'elles étaient absentes de la liste préliminaire.

2.2.3.2 Questionnaire du deuxième tour

Il était composé de molécules n'ayant pas obtenu de consensus auprès des experts à l'issue du premier tour.

2.2.3.2.1 Questions de l'enquête

La présentation générale du second questionnaire était similaire à celle du premier. Cependant, il était spécifique à chaque participant car il comportait pour chaque molécule : sa propre position au premier tour, la position globale des participants ainsi que tous les commentaires émis. Les participants ont ainsi confronté leur avis à celui des autres participants. Ils se sont prononcés à nouveau pour ces molécules en ayant connaissance des réponses des autres membres du panel. Ils avaient la possibilité de maintenir leur réponse ou la modifier.

2.2.3.2.2 Ajout de commentaires

Au l'instar du premier tour, les participants pouvaient exprimer des commentaires sur les molécules évaluées au deuxième tour.

2.2.3.3 Positionnement de l'OMEDIT sur les molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour

A l'issue du deuxième tour, les molécules n'ayant pas obtenu de convergence d'avis ont été examinées par l'OMEDIT Alsace. Un avis a été émis sur ces molécules afin de statuer sur leur situation. La position prise par l'OMEDIT Alsace s'est appuyée sur des arguments provenant de l'étude tels que les commentaires d'experts, la présence d'alternative thérapeutique validée aux précédents tours, l'intervalle de confiance obtenu au deuxième tour. Des arguments tels que le SMR des molécules, les listes de médicaments inappropriées, l'insuffisance de données chez la personne âgée ont également été pris en compte. La pertinence du traitement pour la prise en charge du résident, le remboursement par l'Assurance maladie, le prix du traitement, ont également orienté la décision.

2.2.4 Déroulement de l'étude

Le recrutement des experts a eu lieu du 15 janvier au 05 février 2012 (Tableau 1). Le premier questionnaire a été envoyé aux participants le 12 février 2012. Un retour des réponses était attendu dans un délai de deux semaines. Les réponses obtenues ont été analysées du 27 février au 9 mars 2012. Le deuxième questionnaire, élaboré à partir des résultats du premier tour, a été envoyé le 13 mars 2012. Un retour des réponses était attendu dans un délai de deux semaines. Les réponses obtenues ont été analysées à partir du 26 mars 2012.

Tableau 1 Déroulement de l'étude LPM-PA

Etapes de l'étude	Période de déroulement
Recrutement des experts	15 janvier au 05 février 2012
Envoi du premier questionnaire	13 février 2012
Date limite de restitution des réponses	24 février 2012
Envoi du deuxième questionnaire	12 mars 2012
Date limite de restitution des réponses	23 mars 2012

2.2.5 Analyse statistique des réponses

Les analyses statistiques de l'étude ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (institute Inc, Cary, Caroline du nord, USA) version 9.1.

2.2.5.1 Analyse statistique du premier tour

Pour chaque molécule, une moyenne assortie d'un intervalle de confiance (IC) à 95% a été calculée à partir des scores de chacun des experts. Les bornes de l'intervalle de confiance ont permis de définir le statut de chaque molécule. Trois situations étaient possibles (Figure 4).

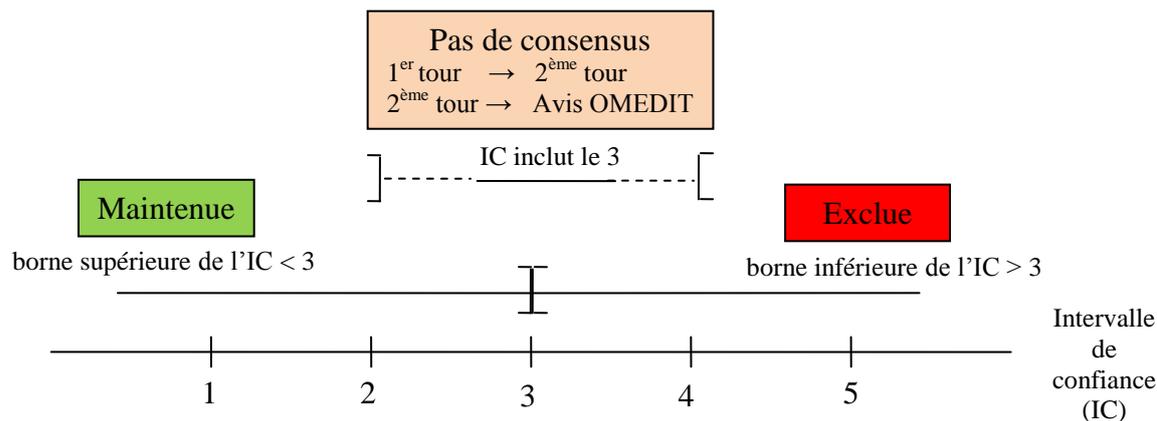


Figure 4 Devenir des molécules en fonction de l'intervalle de confiance

Lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à trois, la molécule était considérée comme appropriée chez le sujet âgé et donc maintenue sur la LPM-PA. À l'inverse, lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à trois, la molécule était considérée comme inappropriée et par conséquent exclue de la LPM-PA. Enfin, quand l'intervalle de confiance incluait trois, il y avait divergence d'opinions, la molécule était réévaluée au second tour.

2.2.5.2 Analyse statistique du deuxième tour

Les réponses du deuxième tour ont été analysées de façon similaire à celle du premier tour (Figure 4). Les molécules n'ayant pas obtenu de convergence d'opinions ont été examinées par l'OMEDIT Alsace.

2.2.5.3 Degré d'accord entre experts : médecin versus pharmacien

À titre descriptif, une analyse secondaire a été réalisée afin d'évaluer le degré d'accord entre experts selon leur profession (médecin versus pharmacien). À cette fin, le test de Mann-Whitney a été utilisé. Il s'agit d'un test non paramétrique permettant de comparer des échantillons indépendants et de petite taille sur des données quantitatives. L'hypothèse nulle renvoie à l'absence de différence significative entre les avis des médecins et des pharmaciens et se traduit par un p supérieur ou égal à 0,05 et inversement, p inférieur à 0,05 traduit une différence significative entre les réponses des médecins et des pharmaciens.

2.3 Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature

Parallèlement à cette évaluation par les experts, une sélection de publications relatives aux prescriptions inappropriées chez le sujet âgé a été analysée. La liste préliminaire a été croisée aux données des articles sélectionnés. Les molécules présentes dans la liste préliminaire et considérées comme inappropriées selon la littérature ont été relevées.

2.3.1 Médicaments inappropriés selon la littérature

Une recherche bibliographique a été réalisée sur le thème des prescriptions inappropriées chez le sujet âgé. Trois listes de médicaments inappropriés ont été retenues pour cette analyse : la liste de Beers, provenant des Etats-Unis d'Amérique, mise à jour en 2012 [26], la liste de Laroche, française, publiée en 2007 [18] et la liste Priscus, allemande, publiée en 2010 [27].

2.3.2 Molécules inappropriées dans la liste préliminaire

La banque de données Thériaque a été consultée afin de déterminer si les molécules inappropriées issues de ces trois listes étaient commercialisées en France au moment de l'étude [28]. Les molécules inappropriées et commercialisées en France au moment de l'étude ont ensuite été recherchées dans la liste préliminaire de l'étude.

2.3.3 Comparaison de l'avis des experts aux données de la littérature

Les molécules inappropriées selon la littérature et présentes dans la liste préliminaire, ont été suivies aux premier et deuxième tours de l'étude. La position du panel d'experts a été comparée.

2.4 Finalisation de la LPM-PA

2.4.1 Molécules constituant la LPM-PA

La LPM-PA est constituée de molécules validées par les experts comme étant appropriées chez le sujet âgé, complétée par des molécules n'ayant pas obtenu de consensus à l'issue du deuxième tour et pour lesquelles l'OMEDIT a émis un avis favorable, ainsi que par des molécules proposées au premier tour par les experts et jugées indispensables pour la prise en charge des patients en EHPAD.

2.4.2 Informations complémentaires

Cette liste de molécules a été enrichie d'informations et de conseils nécessaires au bon usage du médicament telles que le(s) nom(s) de spécialité, le(s) dosage(s) disponible(s), l'existence de générique, le SMR, la(les) forme(s) galénique(s) disponible(s), les modalités d'administration, la durée de conservation des formes liquides, la mention d'une vigilance à tenir en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que d'autres informations utiles.

3 Résultats

3.1 Elaboration de la liste préliminaire de l'étude

3.1.1 Recensement et recueil des livrets thérapeutiques

3.1.1.1 Recensement des livrets thérapeutiques

Un état des lieux des livrets thérapeutiques disponibles dans les EHPAD sans PUI d'Alsace a été effectué en décembre 2011. 105 EHPAD sans PUI ont été recensés sur les 183 EHPAD de la région. Ils ont été interrogés sur la présence d'un livret thérapeutique dans leur établissement. 23 EHPAD sans PUI (22%) ont déclaré disposer d'un livret (Figure 5).

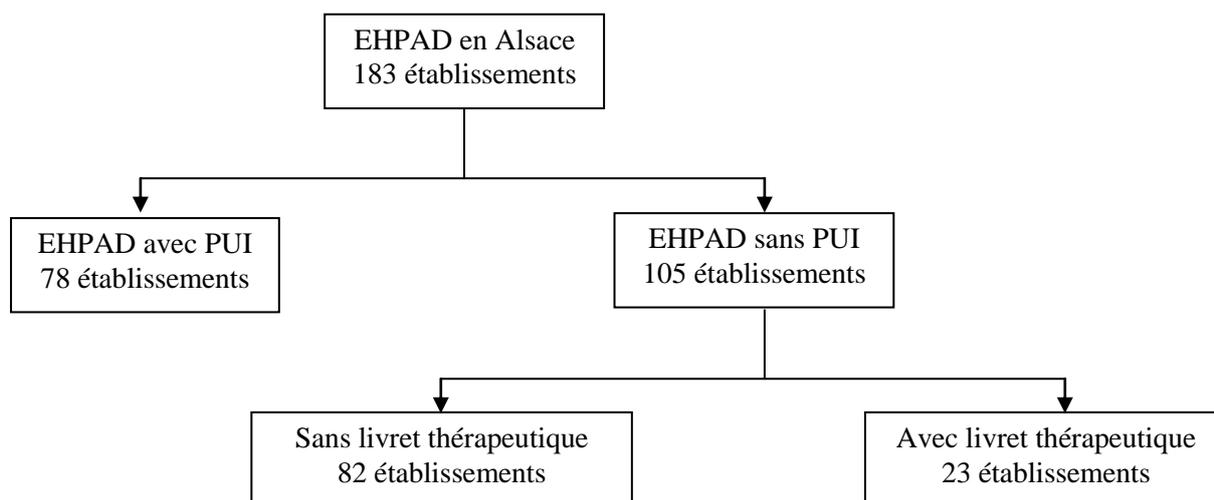


Figure 5 Recensement des EHPAD sans PUI d'Alsace disposant d'un livret thérapeutique

3.1.1.2 Recueil des livrets thérapeutiques

Parmi les 23 EHPAD ayant un livret thérapeutique, 20 établissements ont communiqué une copie de leur livret par voie électronique ou par courrier à l'OMEDIT Alsace, ce qui correspondait en fait à 15 livrets différents (Tableau 2). En effet, un livret thérapeutique peut être propre à un seul EHPAD ou au contraire commun à plusieurs.

Tableau 2 Inventaire des livrets réceptionnés et nombre d'EHPAD concernés

	Nombre de livrets	Nombre d'EHPAD
Livrets réceptionnés	15	20
▪ Analysés	11	15
▪ Non retenus :	4	5
– Arrivé tardivement	1	2
– Trop longues	2	2
– Liste négative	1	1

Sur les 15 livrets communiqués, 11 livrets étaient exploitables pour la conception de la liste préliminaire, quatre d'entre eux étaient partagés entre deux établissements.

Quatre listes n'ont pas été retenues. Une d'entre elles est parvenue hors délai pour l'étude. Deux listes étaient trop longues et ressemblaient d'avantage à une liste complète des consommations médicamenteuses. La dernière correspondait à une liste négative de médicaments dont la prescription est à éviter chez le sujet âgé.

3.1.2 Analyse des livrets thérapeutiques

3.1.2.1 Caractéristiques des livrets

Les livrets thérapeutiques réceptionnés varient par leur présentation, le nombre de molécules, les informations complémentaires (Tableau 3).

Pour des raisons de confidentialité, les établissements ont été anonymisés (ex : E1 représente l'établissement 1). Sur les 11 livrets analysés, une moyenne de 212 molécules par livret a été calculée. La classification utilisée était spécifique à chaque établissement. Dans 81% des cas, les médicaments étaient présentés en DCI et dans 100 % des cas par leur nom de marque. Le dosage était indiqué dans 64 % des livrets, la forme galénique dans 55 %. En ce qui concerne les informations supplémentaires, dans 18 % des livrets, les modalités d'administration étaient décrites et les adaptations posologiques renseignées. Des indications, contre-indications et précautions d'emploi ont été retrouvées dans 9 % des livrets. Enfin, le prix des médicaments était indiqué dans 18% des livrets.

3.1.2.2 Uniformisation du contenu

Sur les 11 livrets, un total de 2336 lignes a été analysé. Chaque ligne, correspondant à un médicament (DCI et/ou nom de marque), a été convertie en son code ATC. 591 codes ATC ont été dénombrés. Le pourcentage de présence de chaque code ATC a été calculé sur l'ensemble des livrets. La fréquence d'apparition des molécules dans les livrets a déterminé leur maintien dans la liste préliminaire.

Tableau 3 Comparaison des principales caractéristiques des livrets thérapeutiques analysés

Livret thérapeutique	Etablissement	Nombre de molécules	Classification	Présentation							
				DCI	Spécialité	Dosage	Forme galénique	Modalités d'administration	Adaptation posologique	Indications CI PE	Prix
n°1	E1/E2	200	Propre à l'établissement		X						
n°2	E3	137	Propre à l'établissement	X	X	X	X	X	X		
n°3	E4	254	Propre à l'établissement	X	X						
n°4	E5	275	Propre à l'établissement	X	X						
n°5	E6/7	160	Propre à l'établissement	X	X	X	X				X
n°6	E8	305	Propre à l'établissement	X	X	X	X	X	X		
n°7	E9/E10	102	Propre à l'établissement	X	X					X	
n°8	E11	300	ATC	X	X	X	X				X
n°9	E12	192	Par ordre alphabétique	X	X	X	X				
n°10	E13	215	Propre à l'établissement		X	X					
n°11	E14/E15	196	Propre à l'établissement	X	X	X	X				
Moyenne		212		81%	100%	64%	55%	18%	18%	9%	18%

3.1.3 Molécules retenues pour la liste préliminaire

Les molécules présentes dans plus de 20 % des livrets, soit plus de deux livrets sur 11, ont été retenues pour constituer la liste préliminaire de l'étude, qui comptait à 338 molécules. Cette liste préliminaire devient le premier questionnaire de l'étude (Annexe 3). La répartition selon la classe ATC est représentée dans le Tableau 4.

Tableau 4 Répartition par classe ATC des molécules retenues pour faire partie de la liste préliminaire

Libellé de la classification ATC	Nombre de molécules
A. Voies digestives et métabolisme	54
B. Sang et organes hématopoïétiques	15
C. Système cardiovasculaire	59
D. Médicaments dermatologiques	26
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	12
H. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	9
J. Anti-infectieux généraux à usage systémique	29
L. Antinéoplasiques et immunomodulateurs	5
M. Muscle et squelette	20
N. Système nerveux	74
P. Antiparasitaires, insecticides	0
R. Système respiratoire	22
S. Organes sensoriels	13

3.1.4 Molécules non retenues pour la liste préliminaire

Les molécules issues des livrets analysés mais ayant une faible représentativité n'ont pas été retenues pour faire partie de la liste préliminaire. Cela correspondait aux molécules recensées une à deux fois seulement parmi les 11 livrets. Au total 253 molécules ont été écartées de la liste préliminaire pour cette raison (Annexe 2). La répartition selon la classe ATC est représentée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Répartition par classe ATC des molécules non retenues pour faire partie de la liste préliminaire

Libellé de la classification ATC	Nombre de molécules
A. Voies digestives et métabolisme	47
B. Sang et organes hématopoïétiques	11
C. Système cardiovasculaire	43
D. Médicaments dermatologiques	14
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	4
H. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	2
J. Anti-infectieux généraux à usage systémique	15
L. Antinéoplasiques et immunomodulateurs	3
M. Muscle et squelette	20
N. Système nerveux	42
P. Antiparasitaires, insecticides	2
R. Système respiratoire	18
S. Organes sensoriels	32

On y retrouve, des molécules dont un équivalent est présent dans la liste préliminaire, c'est le cas notamment des antihypertenseurs, du fer, du magnésium, des antibiotiques et des molécules rarement rencontrées en EHPAD (exemples : ondansétron, orlistat, tériparatide) dont la présence dans un livret est à discuter.

3.2 Evaluation de la liste préliminaire par les experts

3.2.1 Composition du panel d'experts

Les experts ayant participé à l'étude exercent majoritairement en Alsace. Les contacts ont été pris en premier lieu avec les professionnels renommés au niveau régional. Des participants supplémentaires ont été identifiés lors d'échanges avec les représentants d'associations (Collège professionnel des gériatres d'Alsace, Association des médecins coordonnateurs d'Alsace, Union régionale des médecins libéraux d'Alsace, URPS d'Alsace). Des experts nationaux et internationaux reconnus pour leur compétence dans ce domaine ont également participé cette enquête.

Une forte participation des experts sollicités a été observée avec un taux supérieur à 90%, seul deux refus ont été dénombrés. Un total de 48 experts a participé premier tour et 53 au deuxième tour. Cinq experts ont rejoint l'étude entre les deux tours. Deux d'entre eux avaient participé au premier tour mais leurs réponses n'étaient pas exploitables suite à un dysfonctionnement informatique. Les trois autres n'avaient pas pu répondre au premier questionnaire par manque de temps. Tous les experts ayant participé au premier tour ont répondu au deuxième tour. La répartition est d'environ 2/3 de médecins et 1/3 de pharmaciens (Figure 6).

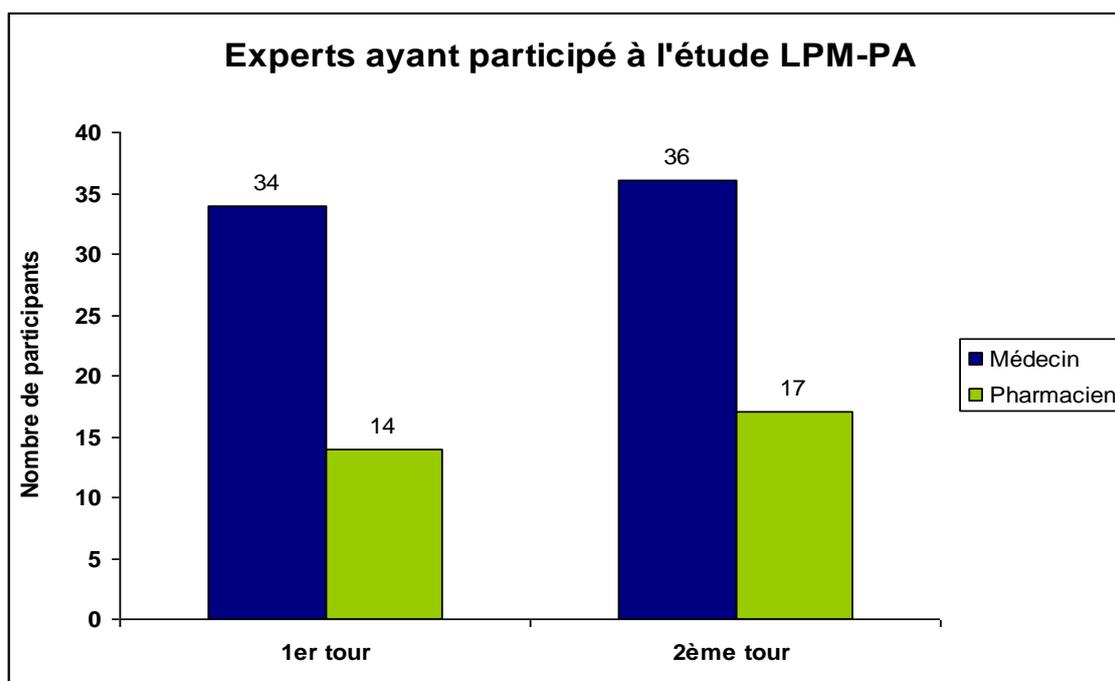


Figure 6 Répartition des experts ayant participé à l'étude selon la profession aux premier et deuxième tours

Une grande variété de type d'activités est représentée dans ce panel. On y recense des gériatres, des médecins coordonnateurs, des médecins libéraux, des pharmaciens hospitaliers, des pharmaciens d'officine, des pharmacovigilants, des pharmacologues et des enseignants (Figure 7; Figure 8).

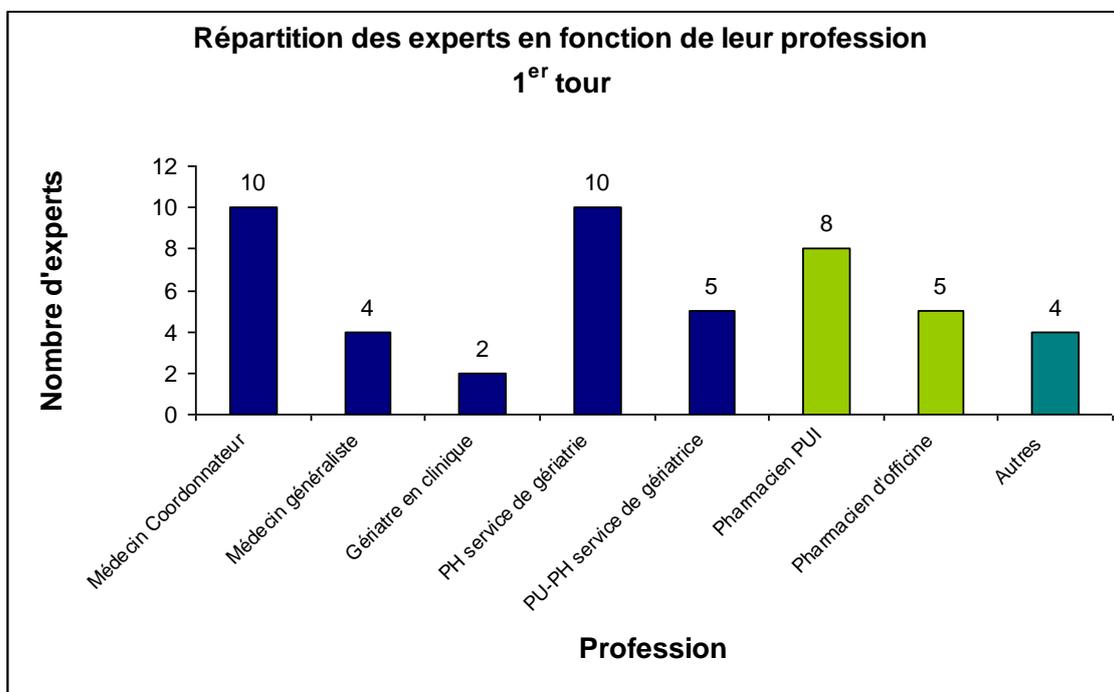


Figure 7 Répartition des experts en fonction de leur profession au premier tour

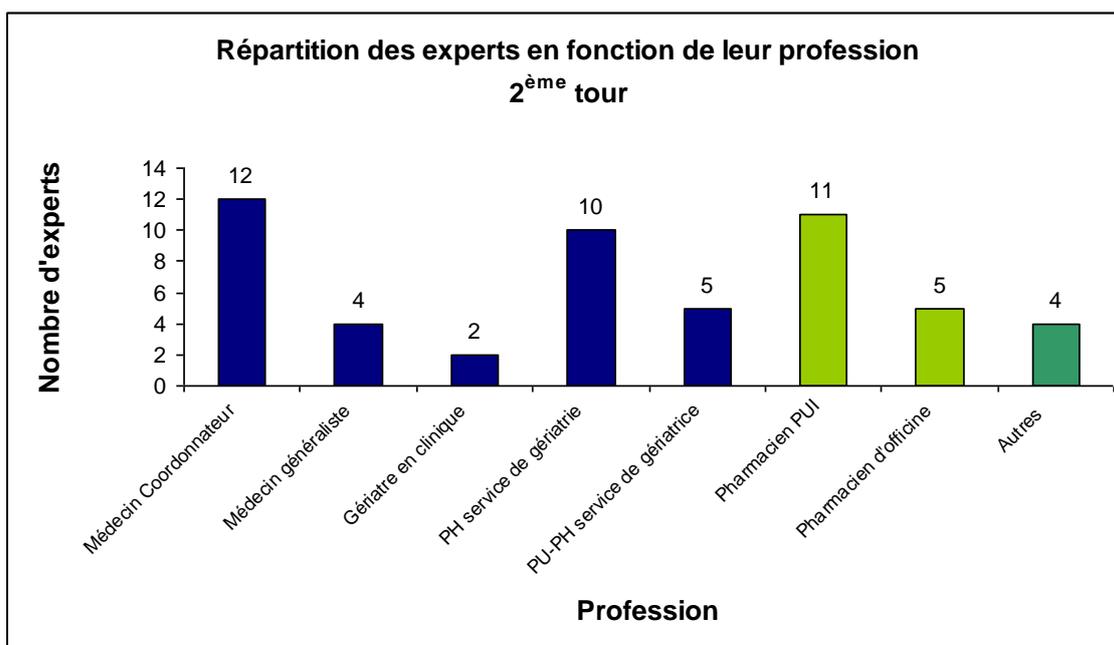


Figure 8 Répartition des experts en fonction de leur profession au deuxième tour

3.2.2 Résultats de l'enquête

Pour chaque molécule, la moyenne des scores obtenus a été calculée ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. Le nombre de réponses par molécule étant supérieur à 30 (48 experts au premier tour, 53 au deuxième tour), une loi normale a été utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance au risque α de 5 %.

L'intervalle de confiance obtenu pour chaque molécule a déterminé son devenir selon trois situations.

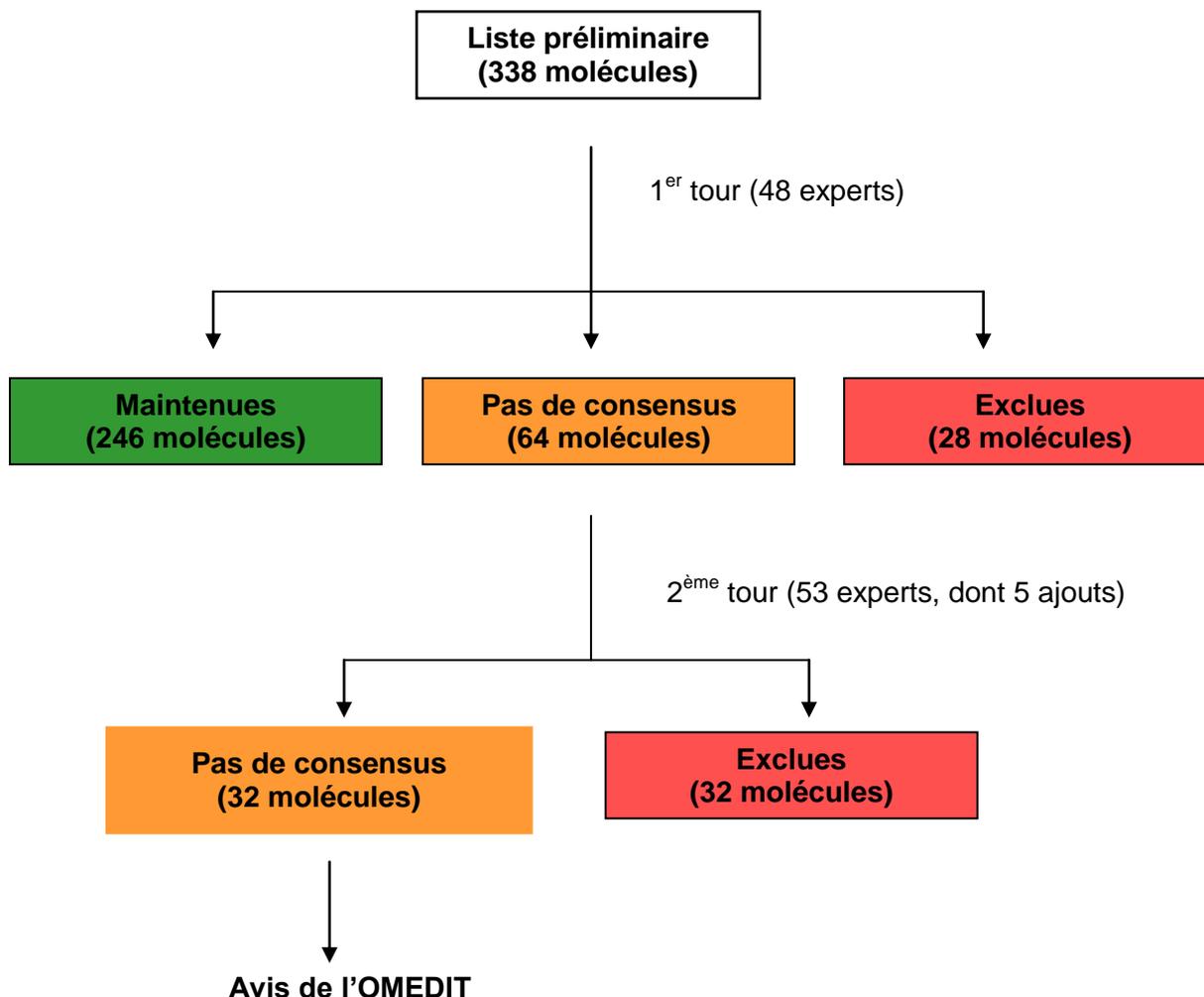


Figure 9 Résultats des premier et deuxième tours de l'étude LPM - PA

Au premier tour, sur les 338 molécules évaluées, 246 (73%) ont été considérées comme étant appropriées chez le sujet âgé par le panel d'experts et ont été retenues. 28 molécules (8%) ont été jugées inappropriées et ont été écartées. 64 molécules (19%) n'ont pas obtenu de convergence d'avis entre les experts, elles ont été soumises au deuxième tour de l'étude (Figure 9).

Au deuxième tour, sur les 64 molécules évaluées, 32 (50%) ont été jugées inappropriées pour la personne âgée par les participants et n'ont pas été retenues. 32 molécules (50%) n'ont pas obtenu d'accord entre les experts. L'OMEDIT a émis un avis afin de statuer sur leur situation.

3.2.2.1 Réponses du premier tour

Au premier tour, les participants se sont prononcés sur le caractère adapté ou non chez le sujet âgé des molécules de la liste préliminaire. Ils avaient la possibilité d'argumenter leur choix à l'aide de commentaires. Des suggestions étaient attendues quant à l'ajout de molécules absentes dans la liste préliminaire mais leur semblant indispensables en EHPAD.

3.2.2.1.1 Réponses aux questions

Les résultats du premier tour sont présentés dans l'Annexe 3. On y retrouve les molécules ordonnées selon la classification ATC. Pour chaque molécule figure le nombre de réponses, la moyenne des scores attribués par les experts, l'intervalle de confiance et le résultat de l'évaluation (maintenue, exclue ou absence de consensus).

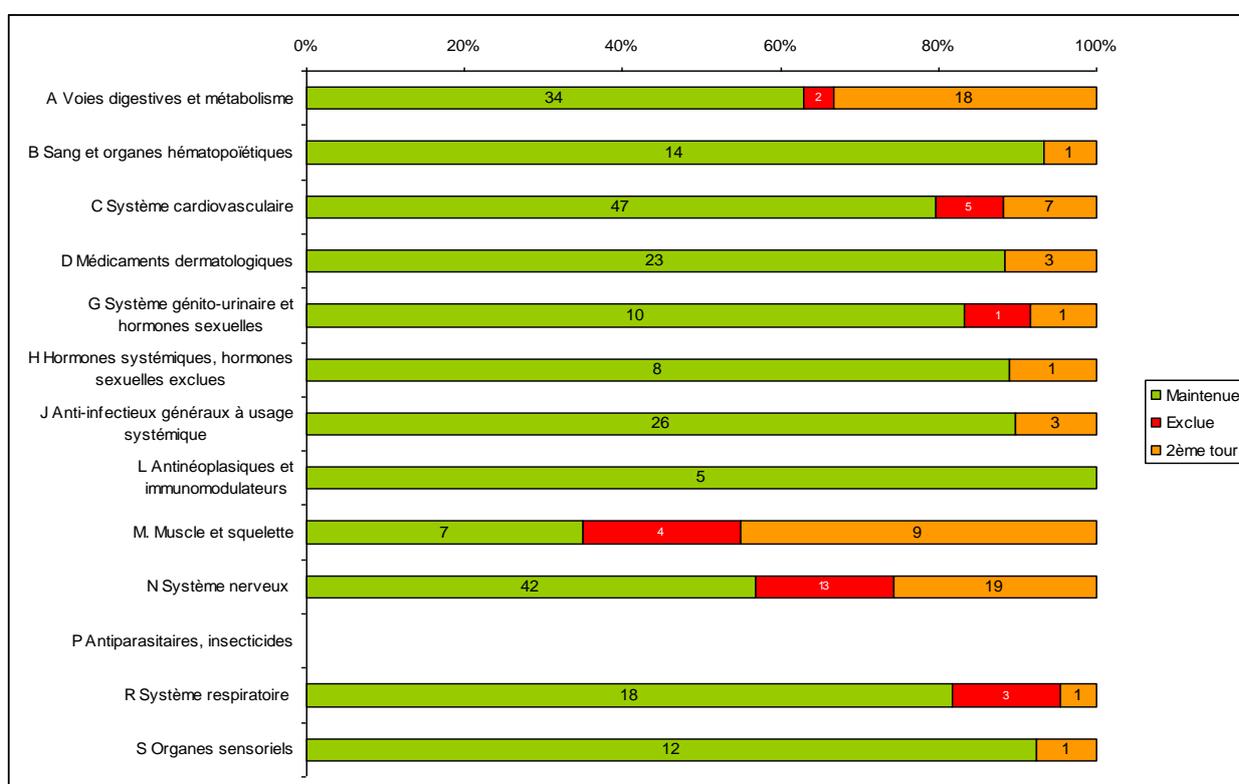


Figure 10 Répartition en fonction de la classe thérapeutique des molécules maintenues, exclues et n'ayant pas recueilli de consensus d'opinions au premier tour

La synthèse des résultats du premier tour reprend le nombre de molécules maintenues, exclues ou à réévaluer pour chaque classe (Figure 10).

3.2.2.1.1.1 Molécules appropriées

73 % des molécules ont été retenues pour faire partie de la LPM-PA. Selon les classes thérapeutiques, ce pourcentage varie de façon importante, allant de 100 % pour les molécules de la classe "antineoplasiques et immunomodulateurs" à 35 % pour la classe "muscle et squelette". Plus de 85% des médicaments proposés dans "organes sensoriels", "anti-

infectieux", " hormones systémiques", " organes hématopoïétiques", " médicaments dermatologiques" ont été jugés appropriés chez le sujet âgé. Environ 60% des molécules de la classe "voies digestives et métabolisme" et "système nerveux" ont été maintenues dans la liste finale.

3.2.2.1.1.2 *Molécules inappropriées*

8 % des molécules ont été exclues de la LPM-PA. Les classes ayant recensé le plus de molécules inappropriées sont "système nerveux", 13 molécules (17%) et " muscle et squelette", 4 (20%).

3.2.2.1.1.3 *Molécules n'ayant pas obtenu de consensus*

A l'issue du premier tour, 19 % des molécules n'ont pas trouvé d'accord pour leur utilisation chez le sujet âgé. Elles ont été réévaluées au deuxième tour.

Les classes comptant le plus de molécules à réévaluer sont "système nerveux", 19 molécules (26%), "voies digestives et métabolisme" 18 (34 %), "muscle et squelette" 9 (45%) et "système cardiovasculaire" 7 (12%)

3.2.2.1.2 *Commentaires des experts au premier tour*

Les experts avaient la possibilité d'étayer leur choix par des commentaires. Ces remarques étaient facultatives. Elles permettaient d'argumenter leur position ou d'apporter des informations complémentaires.

Un nombre important de commentaires a été émis par les participants et ce pour quasiment toutes les molécules. Ces remarques ont été compilées pour des raisons de commodité. Les redondances ont été supprimées. Ils figurent dans l'Annexe 4.

Les commentaires portaient sur des effets indésirables, des surveillances biologiques, des durées de traitement, la forme galénique, des posologies/doses maximales, des précautions d'emploi/contre-indications, des interactions, des références bibliographiques, des arguments relatifs au prix, des alternatives thérapeutiques, des indications particulières, des mécanismes d'action, des modalités d'administration, l'efficacité en situation réelle d'une molécule et pour finir, des conseils d'utilisation.

Les commentaires émis au premier tour pour les molécules n'ayant pas trouvé de consensus ont été intégrés dans le questionnaire du deuxième tour afin de permettre aux participants de prendre connaissance des remarques des autres participants.

Ces commentaires ont également orienté le choix du contenu de la rubrique "sélection d'informations utiles" de la LPM-PA

3.2.2.1.3 *Propositions d'ajouts*

Au premier tour, les experts avaient la possibilité de faire des propositions d'ajouts de molécules qu'ils estimaient nécessaires. 115 propositions ont été soumises, ce qui représentait 87 principes actifs (Annexe 5). La plupart des molécules a été suggérée une seule fois, mais certaines ont été proposées jusqu'à quatre fois. L'OMEDIT Alsace a analysé ces propositions et quelques molécules ont été incluses dans la liste finale..

3.2.2.1.3.1 Propositions non retenues

Un certain nombre de molécules proposées par les experts n'a pas été retenu. Plusieurs arguments ont conforté ce choix (Annexe 5).

Les propositions qui concurrençaient sans avantage une alternative thérapeutique de la liste préliminaire ont été écartées. Dans cette situation, la proposition apparaissait comme une redondance ou pouvait même aller à l'encontre du consensus des experts lorsqu'une alternative avait été préalablement exclue. Le SMR et la balance bénéfice/risque ont également pesé dans la décision. Les spécialités contenant des associations ont été évitées, les thérapeutiques dont l'indication est peu fréquente en EHPAD également. Les suggestions retrouvées dans les listes de médicaments inappropriées selon la littérature (Annexe 8) n'ont pas été considérées. Un recul insuffisant ou une absence de données pouvaient également justifier l'exclusion d'une proposition.

Concernant les propositions d'ajout d'antibiotiques, aucune n'a été retenue eu égard à la nécessaire circonspection de prescription qu'ils nécessitent.

3.2.2.1.3.2 Propositions retenues

Trois molécules ont été sélectionnées parmi les propositions émises par les experts. L'OMEDIT a intégré l'ELUDRIL® (chlorhexidine + chlorobutanol) dans la LMP-PA car il n'y avait pas d'anti-infectieux pour le traitement oral local dans la liste préliminaire. L'héparine calcique CALCIPARINE® proposée par les experts a été incluse dans la liste finale. Cette héparine adaptée aux personnes ayant une altération de la fonction rénale permettra de répondre aux besoins des résidents d'EHPAD. La BISEPTINE®, antiseptique à usage dermatologique a été également retenue.

Par ailleurs, deux suggestions de formes galéniques absentes de la liste préliminaire ont été acceptées : le gluconate de potassium sous forme de sirop (POTASSIUM RICHARD®) et la lévothyroxine sous forme de solution buvable injectable (L-THYROXINE®).

3.2.2.1.3.3 Croisement des molécules non retenues pour la liste préliminaire aux molécules proposées par les experts

A l'issue du premier tour, les experts ont proposé 87 molécules à ajouter. 39 d'entre elles étaient dans les livrets thérapeutiques communiqués par les EHPAD mais n'avaient pas été retenues car elles apparaissaient dans moins de 20% des livrets. Trois spécialités proposées par les experts et initialement non retenues dans la liste préliminaire ont été ajoutées pour faire partie de la LPM-PA. Il s'agit de l'hexétidine HEXTRIL®, de l'héparine calcique CALCIPARINE® et de la BISEPTINE®

3.2.2.2 Réponses du deuxième tour

Le questionnaire du deuxième tour était constitué des 64 molécules qui n'avaient pas obtenu de consensus au premier tour.

3.2.2.2.1 Réponses aux questions

Les résultats du deuxième tour sont présentés dans l'Annexe 6. Le nombre de réponses, la moyenne des scores, l'intervalle de confiance et la position du panel d'experts figurent pour chaque molécule. La synthèse des résultats du second tour est représentée dans la figure 11. Le pourcentage et le nombre de molécules maintenues, exclues ou à réévaluer sont présentés pour chaque classe.

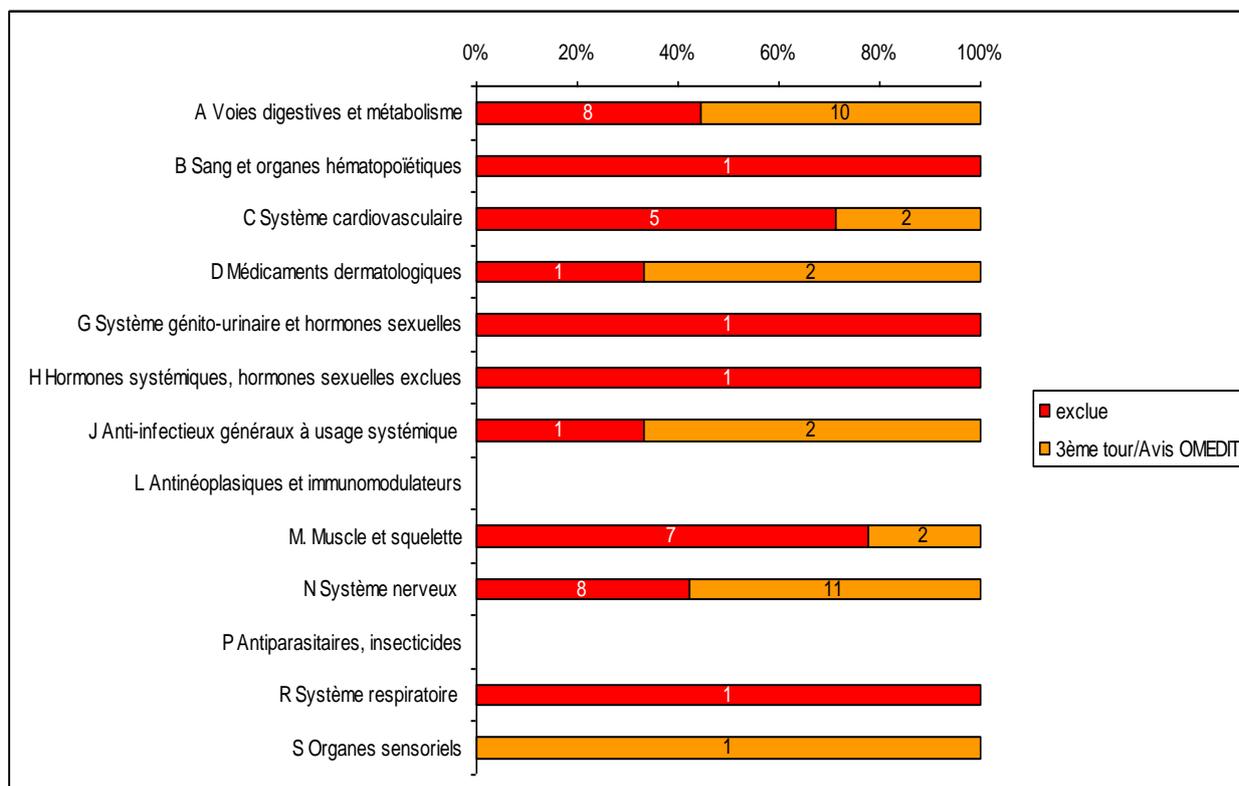


Figure 11 Répartition en fonction de la classe thérapeutique des molécules exclues et des molécules n'ayant pas recueilli de consensus d'opinions au deuxième tour

3.2.2.2.1.1 Molécules appropriées

Aucune molécule n'a été considérée comme appropriée chez le sujet âgé par le panel d'experts à l'issue du second tour.

3.2.2.2.1.2 Molécules inappropriées

A l'issue du deuxième tour, 32 molécules (50 %) ont été considérées comme inappropriées pour le sujet âgé et donc définitivement exclues de la LPM-PA. Les classes ayant compté le plus de molécules inappropriées sont "système nerveux" avec 8 molécules (42 %), "voies digestives et métabolisme" 8 (44 %), "muscle et squelette" 7 (77%), et "système cardiovasculaire" 5 (71%).

3.2.2.2.1.3 *Molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour*

A l'issue du deuxième tour, 32 molécules (50 %) n'ont pas trouvé d'accord auprès des experts et ont donc été analysées par l'OMEDIT afin de statuer sur leur situation.

Les classes ayant compté le plus de molécules sans consensus sont "système nerveux" 11 (58 %) et "voies digestives et métabolisme" 10 (55 %).

3.2.2.2.2 Commentaires des experts au deuxième tour

De façon similaire au premier tour, les experts ont étayé leur choix. Les arguments exprimés au deuxième tour couvraient les mêmes thèmes qu'au premier tour (Annexe 4).

L'OMEDIT Alsace a pris en considération ces commentaires dans son évaluation des molécules sans consensus au second tour.

3.2.2.3 Positionnement de l'OMEDIT Alsace sur les molécules sans consensus du deuxième tour

Les molécules hors consensus à l'issue du deuxième tour ont été analysées par l'OMEDIT. L'annexe 7 reprend les 34 molécules et la position de l'OMEDIT pour chacune d'elles. 31 d'entre elles n'ont pas été retenues pour faire partie de la LPM-PA sur des arguments tels que : la présence d'une alternative thérapeutique validée par les experts au premier tour, les données de la littérature sur les PMI, la prise en charge ou non par l'Assurance maladie. Les 3 molécules que l'OMEDIT suggère de maintenir dans la LPM-PA sont l'ibuprofène, le diclofénac ainsi que le tramadol associé au paracétamol. Ce choix a été fait suite à l'absence d'alternative thérapeutique parmi les molécules validées par les experts. Certes, aucun AINS n'a été considéré comme approprié pour les personnes âgées par les experts, mais pour ne pas laisser de vide thérapeutique, il a été décidé de les maintenir dans la liste en y ajoutant des précautions d'emploi. De même, pour le tramadol associé au paracétamol, il a été retenu afin de proposer un anti-douleur de palier 2 dans la LPM-PA.

3.2.2.4 Mesure du degré d'accord médecin /pharmacien

Les résultats du test de Mann-Whitney sont représentés dans l'annexe 3 et 6.

3.2.2.4.1 Au premier tour

34 médecins et 14 pharmaciens ont complété le premier questionnaire. Sur les 338 molécules évaluées au premier tour, 22 molécules ont reçu des avis divergents selon la profession des experts (Tableau 6).

Tableau 6 Molécules pour lesquelles un désaccord a été observé entre médecins et pharmaciens au premier tour de l'étude

Liste de molécules pour lesquelles un désaccord a été observé entre médecins et pharmaciens au premier tour	
Voies digestives et métabolisme	Médicaments dermatologiques
Trimébutine	Dexpanthénol
Scopolamine	Hormones systémiques
Acide ursodésoxycholique	Calcitonine synthétique de saumon
Sitagliptine	Anti-infectieux généraux à usage systémique
Carbonate de calcium	Fosfomycine
Magnésium carbonate	Muscle et squelette
Magnésium lactate + pyridoxine	Thiocolchicoside
Système cardiovasculaire	Système nerveux
Flécaïnide	Pipamperone
Cibenzoline	Bétahistine
Diosmine	Acétylleucine
Nicardipine	Système respiratoire
Diltiazem	Tixocortol
Enalapril	
Fénofibrate	

Plus de la moitié de ces molécules ont été réévaluées au deuxième tour. Les classes "voies digestives et métabolisme" et "système cardiovasculaire" présentent le plus de divergences d'avis entre professions.

3.2.2.4.2 Au deuxième tour

36 médecins et 17 pharmaciens ont complété le deuxième questionnaire. Sur les 64 molécules évaluées, deux ont présenté une divergence d'avis entre les corps médical et pharmaceutique, il s'agit du fénofibrate ($p = 0,02$) et de la bétahistine ($p = 0,02$).

3.3 Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature

3.3.1 Molécules inappropriées selon la littérature

Les molécules inappropriées pour le sujet âgé provenant des trois listes retenues pour l'étude ont été dressées selon la classification ATC dans l'annexe 8. Pour chaque molécule, il est précisé de quelle liste elle est issue : Beers 2012, Laroche ou Priscus. Il a également été mentionné si elles étaient commercialisées en France au moment de l'étude et si elles étaient présentes dans la liste préliminaire de l'étude, en mars 2012. Le tableau 7 synthétise les résultats de l'annexe 8.

Tableau 7 Synthèse du croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature

Listes de médicaments inappropriés	Beers 2012	Laroche	Priscus	Compilation des 3 listes
Nombre de médicaments inappropriés	161 dont 23 avec PE	112 dont 66 BRD 31 BRD-ED 15 ED	82	243
Disponible en France en mars 2012	108	102	71	169
Présent dans la liste préliminaire de l'étude	50	37	31	68

Un total de 243 molécules inappropriées a été relevé après compilation des trois listes. La liste de Beers de 2012 est constituée de 161 molécules inappropriées dont 23 à utiliser avec précaution (PE). La liste de Laroche comprend 112 molécules inappropriées dont 66 présentant une balance bénéfique/risque défavorable, 15 une efficacité douteuse (ED) et 31 une balance bénéfique/risque défavorable et une efficacité douteuse. La liste Priscus est constituée de 82 molécules inappropriées. Sur les 243 molécules 169 (70%) étaient commercialisées en France en mars 2012.

3.3.2 Molécules inappropriées selon la littérature présentes dans la liste préliminaire

Les molécules inappropriées issues de ces trois listes ont été recherchées dans la liste préliminaire de l'étude. Sur les 338 molécules de départ, 68 (20%) sont considérées comme inappropriées par la littérature.

3.3.3 Comparaison de l'avis des experts aux données de la littérature

Parmi les 68 molécules inappropriées selon la littérature et présentes dans la liste préliminaire, 28 ont été acceptées par les experts de l'étude, 20 refusées et 20 n'ont pas obtenu de consensus (Figure 12). Sur les 20 molécules sans consensus, huit ont été exclues par les experts au second tour et 12 sont restées sans consensus. L'OMEDIT Alsace s'est alors prononcé sur ces 12 molécules : 10 d'entre elles n'ont pas été retenues pour faire partie de la LPM-PA (Figure 12).

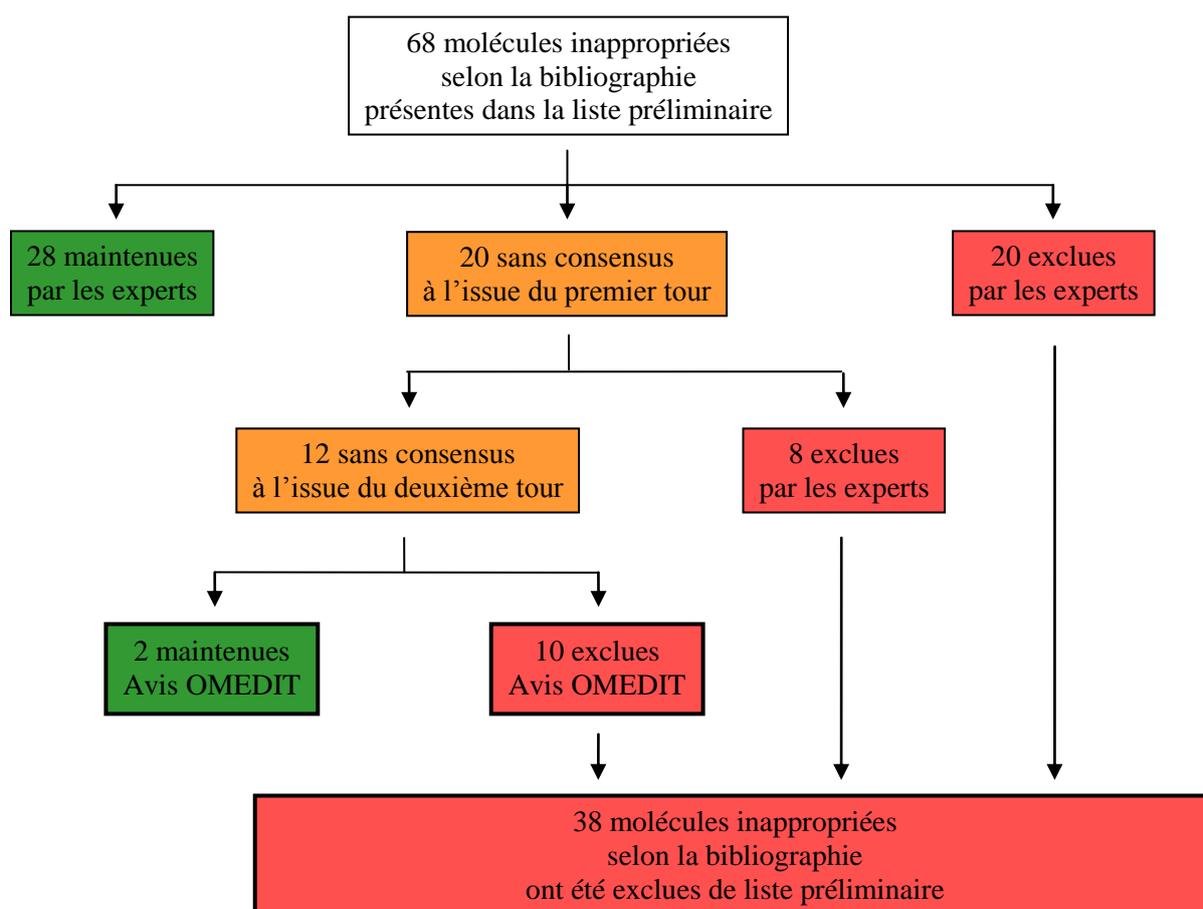


Figure 12 Croisement de la liste préliminaire avec les données de la littérature

A l'issue de l'étude, 38 molécules inappropriées au regard de la littérature ont été évaluées comme inappropriées chez le sujet âgé par le panel d'experts tandis que 30 autres ont été considérées comme appropriées et donc maintenues dans la LPM-PA.

3.3.3.1 Molécules inappropriées selon les experts et la littérature

Sur les 68 molécules inappropriées retrouvées dans la liste préliminaire, 20 ont été exclues dès le premier tour de l'étude par les experts et huit au deuxième tour (Tableau 8).

Tableau 8 Liste de molécules inappropriées selon les experts de l'étude LPM-PA et citées dans la littérature

Premier tour	Deuxième tour
Métoclopramide ^B	Flécaïnide ^{B P}
Disopyramide ^{B L}	Rilménidine ^L
Moxonidine ^L	Nifédipine ^{B L P} (forme non LP) ^{B P}
Naftidrofuryl ^{B L P}	Kétoprofène(per os et gel) ^P
Oxybutynine ^{L P}	Baclofène ^{L P}
Méthocarbamol ^{B L}	Cyamémazine ^L
Tétrazépan ^{L P}	Amitriptyline ^{B L P}
Trihexyphénidyle ^B	Alimémazine ^L
Chlorpromazine ^{B L}	
Périciazine ^L	
Bromazépan ^{L P}	
Diazépan ^{B L P}	
Clorazébate potassique ^{B L P}	
Clobazam ^{L P}	
Prazépan ^{L P}	
Méprobamate ^{B L}	
Lormétazépan ^{L P} (dose > 0,5 mg/j)	
Clomipramine ^{B L P}	
Imipramine ^{B L P}	
Oxmémazine ^L	

^B : Beers 2012

^L : Laroche

^P : Priscus

3.3.3.2 Molécules validées par les experts et inappropriées selon la littérature

La LPM-PA contient 28 molécules considérées comme inappropriées selon les articles cités mais jugées appropriées pour la personne âgée par le panel d'experts (Tableau 9).

Tableau 9 Liste de molécules validées par les experts et inappropriées selon la littérature

Molécules validées par les experts et inappropriées selon la littérature	
Scopolamine ^{B L}	Escitalopram ^B
Huile de paraffine ^{B P}	Sertraline ^B
Insuline d'action rapide ^B	Venlafaxine ^B
Acide acétylsalicylique ^B (à dose antiagrégant plaquettaire)	Mirtazapine ^B
Digoxine ^{B L P}	Rispéridone ^B
(dose > 0,125mg/j) ^{B L}	Clozapine ^{B P}
([c] _{ser} >1.2 ng/ml) ^L	Olanzapine ^{B P}
Amiodarone ^B	(dose > 10 mg) ^P
Spirolactone ^B (dose > 25 mg/j)	Loxapine ^B
Sotalol ^{B P}	Alprazolam ^{B L P} (dose > 2 mg) ^L
Nicardipine ^L	Oxazépan ^{B L P} (dose > 60 mg) ^{L P}
Nitrofurantoïne ^{B L P}	Zolpidem ^{B L P} (dose > 5 mg/j) ^{L P}
Tiémonium ^L	Zopiclone ^{B L P} (dose > 3,5 mg/j) ^{L P}
Piribédil ^L	Indométacine ^{B L P}
Carbamazépine ^B	
Paroxétine ^B	
Citalopram ^B	

Parmi ces 28 molécules inappropriées présentes dans la LPM-PA, sept d'entre elles sont considérées comme inappropriées au-delà d'une certaine dose quotidienne, huit sont inappropriées mais peuvent être utilisées avec précaution et une est présente dans la LPM-PA sous forme de collyre.

3.3.3.3 Molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour et citées dans la littérature

Parmi les 32 molécules n'ayant pas obtenu de consensus à l'issue du deuxième tour, 12 sont considérées comme inappropriées par la littérature. L'OMEDIT, suite à l'évaluation de ces 32 molécules en a retenue deux, le diclofénac et l'ibuprofène (Tableau 10).

Tableau 10 Liste de molécules sans consensus à l'issue du deuxième tour de l'étude LPM-PA et citées dans la littérature

Deuxième tour	Position de l'OMEDIT
Métopimazine ^L	Non retenue
Halopéridol ^{B P} (dose > 2 mg/j) ^P	Non retenue
Lorazépam ^{B L} (dose > 3 mg/j) ^L (dose > 2 mg/j) ^P	Non retenue
Hydroxyzine ^{B L P}	Non retenue
Fluoxétine ^{B P}	Non retenue
Duloxétine ^B	Non retenue
Clonazépam ^B	Non retenue
Glibenclamide ^B	Non retenue
Acétyl salicylate de lysine ^B (dose > 325 mg/j)	Non retenue
Diclofénac ^B	Retenue
Ibuprofène ^B	Retenue
Milnacipran ^B	Non retenue

3.3.3.4 Molécules inappropriées selon les experts et non citées dans la littérature

Les experts de l'étude ont considéré comme inappropriées pour le sujet âgé 28 molécules au premier tour et 32 au deuxième tour. Parmi ces molécules, huit n'étaient pas citées dans la littérature au premier tour et 23 au deuxième tour (Tableau 11).

Tableau 11 Liste de molécules inappropriées selon les experts de l'étude LPM –PA et non citées dans la littérature

Premier tour	Deuxième tour
Nifuroxazide	Ranitidine
Trimétazidine	Acide ursodésoxycholique
Diosmine	Glimépiride
Célécoxib	Acabarovose
Avocat et soja huiles insaponifiables	Magnésium aspartate
Pipampérone	Magnésium carbonate
Prednisolone + naphthazoline	Magnésium lactate + pyridoxine
Théophylline	Anéthole trithione
	Acide tranexamique
	Cibenzoline
	Fénofibrate
	Terbinafine
	Néomycine + nystatine + métronidazole
	Calcitonine synthétique de saumon
	Télithromycine
	Chondroïtine sulfate
	Thiocolchicoside
	Dantrolène
	Strontium ranélate
	Buprénorphine
	Paracétamol + caféine + opium
	Tropatépine
	Sélégiline

3.4 Finalisation de la LPM-PA

La LPM-PA est présentée sous forme de tableau Excel (Annexe 9). Elle contient la liste des molécules adaptées aux personnes âgées accompagnées d'informations complémentaires.

3.4.1 Molécules

A la fin de l'étude, la liste LPM-PA est constituée de 252 molécules. 246 proviennent de molécules validées par les experts. Trois sont issues de la liste des molécules validées par le groupe OMEDIT à l'issue du deuxième tour et trois autres trouvent leur origine dans la liste des molécules proposées par les experts.

3.4.2 Informations complémentaires

Afin d'améliorer le bon usage des principes actifs et des spécialités contenus dans cette liste LPM-PA, des informations complémentaires ont été ajoutées. Ces données, accompagnant chaque spécialité, ont pour vocation d'orienter le médecin dans ses prescriptions et le personnel soignant lors de l'administration.

3.4.2.1 Spécialité de référence

Pour la plupart des molécules constituant la LPM-PA, les spécialités de référence ont été mentionnées de manière exhaustive. Cependant, certaines molécules sont disponibles sous un nombre de spécialités de référence important. Elles n'ont pas été listées de façon exhaustive (exemple : acide ascorbique, paracétamol, carbonate de calcium, les carbomères...). Les noms de spécialité cités dans les livrets thérapeutiques analysés pour cette étude ont été mentionnés en priorité.

3.4.2.2 Générique

Pour une molécule donnée, l'existence ou non de générique disponible pour chaque spécialité a été spécifiée. Lorsqu'un générique était disponible pour un dosage différent, la nuance a été précisée.

3.4.2.3 SMR

Au moment de l'étude, le SMR le plus récent des spécialités présentes dans la LPM-PA a été relevé. Certaines spécialités bénéficient de plusieurs SMR en fonction des indications. Dans cette situation, tous les SMR ont été notés mais afin de ne pas surcharger le document les indications concernées n'ont pas été reprises.

3.4.2.4 Dosage

Les dosages ont été repris de façon exhaustive dans la LPM-PA pour les spécialités et les formes galéniques présentées. Les dosages réservés aux indications pédiatriques ont été écartés.

3.4.2.5 Formes galéniques

Pour chaque spécialité, les formes pharmaceutiques couramment rencontrées en EHPAD ont été listées. Les spécialités sont déclinées sous plusieurs formes galéniques administrables par voie orale (comprimé, gélule, solution buvable...). Sauf exception, la voie injectable n'a pas été retenue lorsqu'une spécialité était disponible pour la voie orale (comprimé, solution buvable...).

3.4.2.6 Modalités d'administration

La voie d'administration a été spécifiée pour chaque spécialité (voie orale, auriculaire, inhalation,...) ainsi que les moments de prise par rapport au repas (avant, pendant ou après). En ce qui concerne les formes orales sèches, la possibilité ou non d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule a été rapportée.

3.4.2.7 Autres informations utiles

Une sélection d'informations utiles a été ajoutée à la liste LPM-PA. La durée de conservation est précisée pour les formes orales liquides après la première ouverture du flacon. La teneur en sucre, sodium, potassium et éthanol est mentionnée pour les spécialités qui en contiennent de façon significative avec un effet potentiel sur le patient selon son état clinique. Des mesures hygiéno-diététiques ont été inscrites quand le produit l'exigeait. Une attention particulière a été portée aux AVK. Ainsi, lorsqu'une interaction médicamenteuse des AVK était connue avec un des médicaments de la liste, il a été spécifié de contrôler l'INR. Pour les molécules jugées inappropriées par la littérature et retrouvées dans la liste LPM-PA, les critères développés à ce sujet dans la littérature ont été reproduits dans cette rubrique (les arguments, les surveillances cliniques à prévoir, les alternatives thérapeutiques...).

3.4.2.8 Vigilance en cas d'altération de la fonction rénale et hépatique

L'attention du prescripteur est attirée lorsque la fonction rénale ou hépatique altérée conditionne la prescription. Ainsi, les molécules contre-indiquées pour ces populations ou nécessitant une adaptation de posologie ou pour lesquelles il y a absence de données, ont été relevées.

Ces informations ont été reprises des données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Pour ce faire, la base de données Thériaque a été consultée au deuxième trimestre 2012 [28]. Des informations provenant d'autres sources que le RCP sont présentes dans la liste. Ainsi, certaines modalités d'administration ont été reprises de la liste des comprimés pouvant être écrasés et des gélules pouvant être ouvertes élaborée par l'OMEDIT Haute-Normandie [29]. Certaines durées de conservation, absentes des RCP ont été retrouvées dans la liste conservation des liquides oraux établie par les Hôpitaux universitaires de Genève [30] ou bien après contact téléphonique directement auprès du laboratoire. Les informations ne provenant pas des mentions légales ont été écrites en italique dans le document.

4 Discussion

4.1 Elaboration de la liste préliminaire

4.1.1 Sources de données

4.1.1.1 Livrets thérapeutiques d'EHPAD sans PUI

Dans cette étude, des livrets thérapeutiques d'EHPAD sans PUI disponibles dans la région, constituaient le point de départ à l'élaboration de la liste préliminaire. Cette démarche reproduit à l'échelle régionale le processus individuel de constitution d'une liste d'un établissement. Elle tient compte ainsi d'historique de consommation, bénéficie de l'expertise des médecins et pharmaciens et reflète des pratiques régionales.

4.1.1.2 Autres sources possibles

D'autres options étaient envisageables, telles que l'utilisation de données bibliographiques, de données de consommation ou l'analyse de livrets d'EHPAD avec PUI. Cependant, elles n'ont pas été retenues car elles présentent des limites.

4.1.1.2.1 Données bibliographiques

A ce jour, la littérature est dépourvue de publication concernant les prescriptions médicamenteuses appropriées chez le sujet âgé. De fait, l'utilisation de données bibliographiques ne pouvait pas être retenue pour l'élaboration de la liste préliminaire. Inversement, la littérature est riche en données relatives aux médicaments inappropriés. Cette source de données n'a pas été exploitée pour construire la liste LPM-PA. En effet, l'objectif de cette étude était de construire une liste positive de médicaments reflétant au mieux les pratiques et s'appuyant sur une expertise médicale et non de procéder par élimination successive des médicaments inappropriés au regard de la littérature.

4.1.1.2.2 Données de consommation

Les traitements médicamenteux des résidents d'EHPAD sans PUI sont délivrés par des pharmacies d'officine. Les données de consommation des médicaments dispensés en ville, sont facilement disponibles. Il aurait donc été possible d'effectuer une recherche sur les médicaments dispensés aux personnes âgées de la région. En revanche, ces données ne sont pas, à ce jour, suffisamment discriminantes pour identifier précisément les personnes âgées, vivant en EHPAD.

Une alternative aurait été d'effectuer une enquête de consommation auprès des EHPAD. Cela aurait nécessité la participation d'un grand nombre d'établissements, déjà bien sollicités par ailleurs. La compilation des données obtenues aurait été difficile. En raison de ces difficultés techniques d'accès aux données de consommation des patients d'EHPAD, cette source de données n'a pas été retenue pour l'élaboration de la liste préliminaire.

4.1.1.2.3 Livrets thérapeutiques d'EHPAD avec PUI

L'utilisation des livrets d'EHPAD avec PUI n'a pas été retenue dans cette étude. Les EHPAD bénéficiant des services d'une PUI sont souvent adossés à un établissement sanitaire. De fait, ils ont accès au livret de l'établissement qui couvre les besoins de services MCO et n'est pas spécifiquement adapté à la gériatrie. Ils contiennent en moyenne plus de mille références et répondent bien au delà des besoins d'EHPAD. On y trouve beaucoup de médicaments qui ne sont pas indispensables pour la prise en charge des personnes âgées rencontrées en EHPAD. Ces livrets n'ont pas été consultés du fait de leur manque de spécificité.

Une alternative aurait été de cibler exclusivement les structures sanitaires à orientation gériatrique. Cependant, leur nombre est limité en Alsace (UGECAM, CH de Bischwiller, CH de Cernay).

4.1.2 Analyse des livrets thérapeutiques recueillis

4.1.2.1 Etat des lieux des livrets disponibles

L'état des lieux des livrets thérapeutiques disponibles en Alsace a permis de mettre en évidence une faible présence de livrets dans les EHPAD sans PUI, seul 11 livrets ont été recueillis. Une grande hétérogénéité dans la présentation de ces livrets a été observée. Bien que 100 % des livrets présentent les médicaments par leur nom de marque, seuls 81% précisent la DCI, 64% le dosage et 55% la forme galénique. Or, il s'agit d'informations essentielles qui devraient figurer dans une liste préférentielle et qui concourent à améliorer la qualité de prescription.

4.1.2.2 Choix de la classification ATC

Les livrets recueillis étaient présentés selon des caractéristiques propres à chaque établissement ce qui rendait difficile l'analyse. Une étape d'homogénéisation des présentations a été réalisée selon le référentiel ATC afin de faciliter l'exploitation des données et d'effectuer une comparaison des livrets.

Les molécules retenues dans la liste préliminaire ont été présentées selon la classification ATC aux experts. L'utilisation de cette classification a permis d'évaluer une molécule au-delà de la DCI. Effectivement, pour certaines molécules une DCI peut renvoyer à plusieurs codes ATC. C'est le cas par exemple du diclofénac qui possède deux codes ATC, un pour la voie orale (M01AB05) et un autre pour la voie dermique (M02AA15). Les experts ont considéré la forme gel comme étant appropriée tandis que la forme per os n'a pas trouvé de consensus dans les deux tours de l'étude. Autre exemple, l'aspirine KARDEGIC®, utilisé comme antiagrégant plaquettaire, est dans la classe "sang et organe hématopoïétique" (code ATC B01AC06) et tandis que l'ASPEGIC®, dans l'indication antalgique/antipyrétique, est situé dans la classe "système nerveux" (code ATC N02BA01). Au premier tour de l'étude, les experts ont exclu l'ASPEGIC® de la liste mais ont maintenu le KARDEGIC®. Pour une même molécule, disponible sous des codes ATC différents, l'évaluation par les experts peut être différente. Cette classification a permis d'affiner l'analyse en tenant compte de l'organe cible ou du mécanisme d'action.

Elle présente néanmoins quelques limites. Se repérer dans cette classification n'est pas intuitif pour la recherche de certaines molécules. C'est le cas notamment du miconazole DAKTARIN® gel et du nifuroxazide ERCEFURYL®. Leur mécanisme d'action laisserait penser qu'ils se situeraient dans la classe "anti-infectieux à usage systémique". Or, ils se trouvent dans la classe "voies digestives et métabolisme". L'organe cible, dans ce cas précis, prime sur le mécanisme d'action.

Cependant, il s'agit d'une classification universelle qui facilitera le travail de l'EHPAD lors de son appropriation, dans l'ajout ou le retrait des molécules. C'est également un moyen rapide de trouver des équivalences. Dans le cas de l'utilisation d'un logiciel, elle facilite l'intégration des données..

4.1.2.3 Taux de présence

Sur les 11 livrets thérapeutiques analysés, 586 molécules (soit 594 codes ATC) ont été dénombrées. Pour des raisons de faisabilité, toutes les molécules n'ont pas été soumises aux experts. De façon arbitraire, il a été fixé à 20% le taux de présence des molécules dans les livrets au-delà duquel elles étaient retenues pour faire partie de la liste préliminaire. L'argumentaire principal pour la détermination de ce taux repose sur l'idée qu'une molécule présente dans seulement un ou deux livrets d'EHPAD revêt un caractère exceptionnel (indication très spécifique). Elle est alors jugée comme étant propre à un établissement.

Cette limite de taux de présence à 20% comporte un biais. Effectivement, des molécules faiblement représentées dans un livret peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge des patients. Pour pallier à ce biais, il a été prévu au protocole de l'étude une question ouverte, invitant les experts à mentionner l'absence de molécules dans la liste préliminaire qui leur semblent utiles dans un livret d'EHPAD.

Ce biais est comparable à celui rencontré à l'échelle d'un établissement lors du choix des molécules susceptibles d'intégrer leur livret. Une molécule peu prescrite ne signifie pas forcément qu'elle ne soit pas utile. Or, le volume de prescriptions fait partie des arguments pour le choix des molécules constituant un livret. Les molécules utiles mais peu prescrites ne sont pas représentées dans les livrets. L'invitation des experts à proposer des molécules supplémentaires permet également de limiter ce biais.

4.1.2.4 Molécules non retenues pour la liste préliminaire

Certaines familles de médicaments couvrant de très nombreuses spécialités avec des disparités de prescription très fortes entre EHPAD ne sont pas présentes dans la liste préliminaire. C'est le cas des collyres anti-infectieux. Aucun collyre anti-infectieux n'est présent dans la liste préliminaire du fait de la limite de 20% et ce, malgré un nombre important de spécialités différentes dans les livrets.

4.2 Evaluation de la liste préliminaire par les experts

4.2.1 Méthode de consensus

Il existe quatre grandes méthodes de consensus utilisées en santé publique : Delphi, groupe nominal, conférence de consensus et RAND/UCLA [31].

4.2.1.1 Choix de la méthode Delphi

Dans cette étude, la méthode Delphi a été retenue. Il s'agit d'une technique facile à mettre en œuvre. Elle ne nécessite pas beaucoup de moyens et permet de faire intervenir des experts géographiquement dispersés. De plus, elle a largement été déployée dans la littérature pour l'élaboration de liste de médicaments inappropriés chez le sujet âgé [32]. L'absence de rencontre physique est une des règles principales de la procédure Delphi afin d'éviter l'effet de dominance de certains experts.

4.2.1.2 Autres méthodes de consensus

Il existe d'autres méthodes de consensus qui n'ont pas été retenues pour la réalisation de cette étude.

4.2.1.2.1 Méthode Delphi modifiée

La méthode Delphi modifiée est une variante de la méthode Delphi qui se distingue par la rencontre physique des participants. Selon la littérature, 60% des études utilisant la méthode Delphi dans le domaine de la santé ont exploité la méthode Delphi modifiée [33].

Il était difficilement réalisable de regrouper la cinquantaine d'experts de l'étude. La possibilité d'émettre des commentaires sur les molécules évaluées a permis de pallier à cette rencontre. Le retour d'informations qualitatives et quantitatives au deuxième tour a permis aux experts d'appréhender la position générale du groupe en l'absence de réunion et d'estomper l'avis des fortes personnalités.

4.2.1.2.2 Méthode groupe nominal

Elle repose sur la génération d'idées et d'informations par des experts au cours de réunions animées par un coordonnateur. Une discussion et un tour de table sont ensuite réalisés essentiellement entre le coordonnateur et chaque membre du groupe pour éviter les phénomènes de dominance. Les idées sont alors hiérarchisées, compilées puis validées [34]. Cette méthode n'a pas été retenue pour l'étude LPM-PA car l'étape de génération d'idées par les experts n'a pas été prévue. Cette étape correspondrait à l'élaboration de la liste préliminaire qui a été réalisée par l'OMEDIT Alsace. De plus, elle exige la présence physique des experts et nécessite plus de temps.

4.2.1.2.3 Conférence de consensus

Cette méthode est organisée par une société savante ou une institution publique. Une première étape consiste à réaliser une analyse critique bibliographique préalable par un jury pluridisciplinaire. Puis, au cours d'une conférence publique, des experts sélectionnés répondent aux questions du jury. Des questions complémentaires peuvent être posées par le public. Pour finir, le jury se réunit à huit clos pour élaborer le document final qui privilégie la recherche du consensus sur les questions en débat et établit des recommandations [35]. Pour l'étude LPM-PA, cette méthode n'a pas été envisagée car elle nécessite des moyens importants. Il s'agit d'une étude initiée en région, or cette technique est plutôt utilisée à une échelle nationale voire internationale. Elle repose sur une analyse bibliographique initiale, or la démarche souhaitée était de s'approcher au mieux des pratiques de terrain. Ces réunions publiques entraînent également une influence des opinions dominantes non négligeables.

4.2.1.2.4 Méthode RAND/UCLA

Il s'agit d'une technique associant des éléments des méthodes Delphi et groupe nominal [23]. Le rôle des experts est prédominant car l'analyse, la synthèse de la littérature et la rédaction des propositions de recommandations sont confiées aux experts. Les sujets à traiter sont tout d'abord répartis entre différents sous-groupes d'experts. Lors d'une première réunion, ces sous-groupes ont pour objet l'analyse de la littérature et la définition des items. Au cours d'une deuxième réunion, les experts rédigent un questionnaire global. Les items sont ensuite cotés individuellement au cours de deux tours. Une dernière réunion a lieu afin d'identifier les propositions de recommandations pour lesquelles il y a accord, désaccord ou indécision pour aboutir au texte final. Les propositions pour lesquelles il y a accord faible, désaccord ou indécision du groupe sont discutées à partir des argumentaires d'experts du sous-groupe concerné. A l'issue de cette réunion, une troisième cotation est réalisée individuellement par chaque expert qui est libre de changer d'avis ou non. Cette dernière cotation est le fondement de la formalisation des recommandations sur laquelle le document final est élaboré. Les points de désaccord ou d'incertitude sont identifiés, permettant notamment de définir des perspectives de recherche. Le texte de recommandations est rédigé par le comité d'organisation à partir des résultats du dernier tour de la cotation et des argumentaires.

Il n'a pas été retenu de solliciter les experts depuis le début jusqu'à la fin de l'étude LPM-PA. La préparation des questionnaires et l'analyse des résultats, qui nécessitent un investissement de temps important, ont été réalisées indépendamment. Les experts, déjà bien pris par ailleurs, ont été invités à participer uniquement à l'évaluation du questionnaire.

4.2.1.3 Panel d'experts

Les experts de l'étude LPM-PA sont issus de professions variées (médecin, pharmacien, pharmacovigilant, pharmacologue...). Or, l'hétérogénéité du panel d'experts est un élément clef dans la méthode Delphi quant à la crédibilité et à la qualité des résultats [33]. Ils ont été sélectionnés pour leur compétence dans la prise en charge des personnes âgées. Une forte participation a été relevée avec plus de cinquante experts en moyenne. Les experts ont complété avec succès les questionnaires et émis des remarques constructives. Les 48 experts ayant participé au premier tour ont tous complété le deuxième tour. Ils ont été rejoints par

cinq autres experts supplémentaires qui ont intégré l'étude au deuxième tour. Il n'y a pas eu de perdu de vue, ni de sortie d'étude entre les deux tours.

4.2.1.4 Questionnaires

Pour chaque molécule, une réponse fermée était attendue et des commentaires pouvaient être ajoutés. Un espace dédié à du texte libre permettait aux experts d'argumenter leur choix et de préciser leur cotation. Une échelle de Likert cotée à 5 niveaux a été utilisée. Une cotation à l'aide d'une telle échelle a été retrouvée dans plus de 60 % des études utilisant la méthode Delphi en santé publique [33]. Elle a notamment été reprise dans la plupart des articles sur les médicaments inappropriés pour la personne âgée [18] [27][36] [37]. Il était également possible de faire des propositions d'ajouts de molécules afin de limiter quelques biais (cf. 4.1.2.3).

4.2.1.5 Nombre de tours

L'étude LPM-PA, s'est déroulée sur deux tours. Il s'agit d'une moyenne retrouvée dans la littérature [33]. Le troisième tour a été effectué par l'OMEDIT et non pas par les experts car il est recommandé de ne pas faire un nombre trop important de tours afin d'éviter les risques de lassitude des participants ou d'absence de réponse voire de sortie d'étude [38].

4.2.1.6 Avis de l'OMEDIT

L'OMEDIT Alsace s'est prononcé à deux reprises au cours de cette étude : lors de l'évaluation des propositions d'ajouts de molécules proposées par les experts au premier tour et des molécules n'ayant pas obtenu de consensus à l'issue du deuxième tour. La position de l'OMEDIT n'est certes pas équivalente à l'avis d'une cinquantaine d'experts. Néanmoins, c'est le moyen qui a été utilisé pour éviter un nombre trop important de tours qui aurait découragé les participants. De plus, les choix de l'OMEDIT reposent sur une argumentation définie.

4.2.1.7 Analyse des résultats

La définition du consensus est un point important dans la méthode Delphi. Pour chaque molécule évaluée, la moyenne des scores des experts ainsi que l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés. Les bornes de l'intervalle confiance ont permis de déterminer le devenir de ces molécules. Cette méthodologie est comparable à celle utilisée pour la liste de Beers 2003 [36] et pour la liste Priscus [27]. Laroche a utilisé la moyenne des scores seule sans autre précision méthodologique [18].

Une autre possibilité aurait été d'utiliser l'écart-type qui permet de mesurer la dispersion des avis des experts entre eux. Plus l'écart-type est faible, plus les avis sont convergents, mais cela ne permet pas de statuer sur le destin de la molécule : maintenue, exclue ou sans consensus. Il est entendu que l'intervalle de confiance informe sur la dispersion par rapport à la moyenne obtenue.

L'évaluation du degré d'accord entre médecins et pharmaciens a permis d'observer une concordance d'opinions pour la majorité des molécules expertisées. Parmi les molécules ayant obtenues un désaccord entre médecins et pharmaciens au premier tour, presque toutes ont

obtenues un accord au deuxième tour. Cet indicateur permet de mettre en évidence l'obtention d'un consensus.

4.2.2 Molécules validées

Sur les 338 molécules de la liste préliminaire, plus de 2/3 ont été validées par les experts pour faire partie de la LPM-PA. Ces molécules ont été maintenues dès le premier tour. Il n'y a pas eu de molécules validées au deuxième tour. Cela signifie que les molécules hors consensus au premier tour n'ont pas bénéficié d'avis plus favorables au deuxième tour. Elles étaient soit exclues, soit à nouveau sans consensus.

Certaines sous-classes de la classification ont été validées dans leur grande majorité dès le premier tour. C'est le cas notamment des IPP, laxatifs, insulines, morphiniques, antiépileptiques, β -bloquants, antagonistes calciques, sartans, statines.... Il en est de même pour les classes B D, G, H, L, J, R et S, elles ont globalement reçu un avis favorable de la part des experts.

4.2.3 Molécules exclues

Certaines sous-classes ont été exclues dans leur grande majorité ou complètement à l'issue de cette étude. Il s'agit notamment des anticholinergiques de synthèse dans l'indication troubles gastro-intestinaux, des anti-infectieux intestinaux, des anti-arythmiques, des antihypertenseurs centraux, des antiparkinsoniens anticholinergiques, des antipsychotiques, des anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux, des myorelaxants, des anxiolytiques, des antidépresseurs inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine oxydase et des antivertigineux. Ces sous-classes sont finalement absentes ou très faiblement représentées dans la liste finale. C'est l'exemple du gliclazide seul sulfamide hypoglycémiant maintenu dans la liste.

Quelquefois l'exclusion d'une molécule par rapport à une autre ne s'explique pas, c'est l'exemple des préparations enzymatiques, le CREON® est maintenu contrairement à l'EURIOBIOL®.

Les associations de plusieurs principes actifs dans une spécialité n'ont pas eu, de façon générale, la faveur des experts. Leurs commentaires allaient plutôt vers l'exclusion de ces spécialités. Il s'agit notamment LAMALINE®, TERGYNAN® et BIRODOGYL®. Cependant, pour certaines associations exclues, les molécules qui la composent sont maintenues dans la liste lorsqu'elles ont été évaluées isolément. C'est l'exemple des antihypertenseurs.

4.3 Croisement de la liste préliminaire évaluée par les experts avec les données de la littérature

4.3.1 Données de la littérature

4.3.1.1 Choix des articles

Parallèlement à l'évaluation des experts, la liste préliminaire a été examinée au regard des listes publiées de médicaments inappropriés chez la personne âgée. Il a en été retenu trois listes parmi les nombreuses listes disponibles [32]. Ce choix repose sur l'origine de la liste, son actualité et sa notoriété.

La liste de Beers, américaine, reconnue à l'échelle internationale. Elle a connu plusieurs mises à jour dont la plus récente en 2012 a été analysée pour l'étude [26]. La liste de Laroche, française, également reconnue en dehors de ses frontières, a été publiée en 2007. Elle a l'avantage d'être la plus adaptée aux pratiques françaises [27]. La liste Priscus, allemande, parue en 2010 est également reconnue à un échelon international [27]. Elle présente l'avantage d'être proche des pratiques françaises.

4.3.1.2 Limites des articles choisis

Bien que les articles sélectionnés pour les études soient reconnus et utilisés à grande échelle, ils présentent quelques limites pour la réalisation de notre analyse.

4.3.1.2.1 Molécules disponibles en France

Ces listes, du fait de leurs origines ou leurs dates de publication, contiennent des molécules qui n'étaient commercialisées en France au moment de l'étude. La liste de Beers 2012 renferme 67% de molécules disponibles en France, la liste allemande 86% et pour finir la liste française 91%. Au total, les molécules inappropriées extraites de ces listes étaient commercialisées pour 69% d'entre elles en France au moment de l'étude.

Les molécules non disponibles sur le marché français représentaient 74 molécules. Elles n'ont pas été prises en compte dans l'analyse. Une possibilité aurait été d'extrapoler ces molécules à des molécules de la même classe commercialisées en France. Mais des arguments pharmacologiques et pharmacocinétiques ne permettent pas de soutenir cette idée.

4.3.1.2.2 Molécules inappropriées prises individuellement

Dans ces articles, les molécules étaient considérées comme inappropriées lorsqu'elles étaient évaluées isolément [18] [26] [27] ou bien selon la clinique du patient [18] [26] ou selon les interactions médicamenteuses possibles [26]. Il a été pris en compte uniquement les molécules jugées inappropriées lorsqu'elles étaient évaluées isolément. Sont donc écartés de cette analyse, les médicaments issus de ces articles dont le caractère inapproprié dépend du terrain des patients ou des associations médicamenteuses.

4.3.1.2.3 Différences entre listes pour une même molécule

Certaines listes considèrent qu'une molécule est inappropriée à partir d'une dose précise, tandis que d'autres n'émettent pas de limite de dose. C'est le cas par exemple de la digoxine qui selon la liste de Beers est considérée comme inappropriée à partir de 0,125 mg/j. La liste française reprend la même dose limite et y ajoute une limite de concentration sérique à 1,2 ng/ml. Tandis que la liste Priscus mentionne la digoxine comme étant inadaptée, et ne mentionne pas de dose limite.

Il en est de même pour la plus part des benzodiazépines, certaines listes précisent une dose limite à partir de laquelle le médicament est inapproprié, tandis que pour d'autres listes cette information ne figure pas. Par ailleurs, ces doses limites variables selon la liste consultée.

4.3.2 Résultats du croisement

Dans cette étude, l'expérience pratique des experts sollicités a été priorisée sur les données de la littérature. Par conséquent, les molécules inappropriées issues de la littérature n'ont pas été supprimées de la liste préliminaire.

4.3.2.1 Molécules inappropriées selon les experts et la littérature

Un peu moins de la moitié des molécules inappropriées présentes dans la liste préliminaire ont été jugées inappropriées par les experts à l'issue des deux tours de l'étude. Ces molécules disposent d'une double évaluation allant dans le même sens : l'avis théorique issu de la bibliographie et l'avis pratique des experts.

4.3.2.2 Molécules appropriées selon les experts et inappropriées selon la littérature

Au premier tour de l'étude, 28 molécules inappropriées selon les articles analysés ont été validées par les d'experts pour leur utilisation chez le sujet âgé. Cependant, 15 d'entres elles étaient inadaptées sous certaines conditions. Une condition de dose limite était présente pour sept molécules et des précautions d'utilisation étaient citées pour huit autres.

De plus, l'indométacine inappropriée par voie orale selon la liste de Beers, de Laroche et Priscus est maintenue sur la liste LPM-PA sous forme de collyre. Bien qu'il existe un risque léger d'effet systémique, les experts ont jugé cette molécule adaptée pour la personne âgée sous cette forme. La scopolamine est inadaptée selon la liste de Beers et de Laroche en raison de ses propriétés antispasmodiques gastro-intestinales. Or, cette molécule n'a plus d'indication en France comme antiémétique. Elle a été validée par les experts dans l'indication "encombrement des voies aériennes supérieures en situation palliative" ainsi qu'en témoignent les commentaires.

Ces molécules ont été maintenues dans la LPM-PA, elles ont été indiquées comme étant inappropriées selon la littérature en précisant les ou l'article(s) concerné(s). Dans la rubrique "informations utiles" figurent les arguments développés par les articles concernés. Les alternatives thérapeutiques ont été reportées lorsqu'elles étaient citées.

4.3.2.3 Molécules inappropriées selon les experts non citées dans la littérature

A l'issue des deux tours de l'étude, les experts ont exclu 31 molécules en plus des 28 citées dans les articles retenus. Les commentaires des participants ont permis d'étayer leurs positions. Certaines molécules ont une indication restreinte ou semblent non indispensables en EHPAD. L'acide tranéxamique, la calcitonine, le dantrolène, l'acide ursodésoxycholique, la cibenzoline en sont des exemples. D'autres présentent une absence d'intérêt ou de preuve d'efficacité. Il s'agit notamment de l'avocat et soja huiles insaponifiables, la chondroïtine sulfate, la diosmine et le magnésium. Pour finir, certaines molécules présentent une mauvaise tolérance ou balance bénéfique/risque défavorable. Cet argument a été retrouvé notamment pour la terbinafine, la théophylline, la ranitidine, le ranélate de strontium, l'acabarose.

Ces molécules ne sont pas citées comme inappropriées dans la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que les articles sélectionnés pour l'étude sont limités à trois et qu'il existe un nombre important d'autres listes non analysées qui pourraient les citer. De plus, les listes de médicaments inappropriés sont souvent orientées sur les effets indésirables des molécules et plus rarement sur l'intérêt d'un traitement chez le sujet âgé. Par ailleurs, ces molécules sont peut être absentes du marché allemand ou américain et donc ne figureraient pas sur une liste issue de ces pays par manque d'expérience.

4.4 Autres listes de médicaments appropriés pour le sujet âgé issues de travaux inter-établissements ou régionaux, disponibles ou à venir

La littérature scientifique contient un nombre important d'articles énumérant des médicaments inappropriés pour le sujet âgé. Cependant, il n'y a pas de liste publiée à ce jour sur les médicaments à utiliser préférentiellement dans cette population. On observe de plus en plus des démarches locales, régionales, voire nationales consistant en l'élaboration d'une liste de médicaments adaptés aux personnes âgées. La méthodologie de l'étude LPM-PA, proche de celle utilisée dans la littérature pour les listes de médicaments inappropriés, a été comparée aux méthodologies utilisées dans l'élaboration d'autres listes préférentielles.

4.4.1 Liste Korian

Le groupe Korian regroupe des EHPAD, des cliniques psychiatriques et de soins de suite et de réadaptation (SSR). Il compte plus de 300 établissements au niveau national. Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients et résidents dans ces établissements, un livret du médicament "pour son bon usage chez la personne âgée" a été conçu fin 2011. Il est diffusé en interne, au sein du groupe Korian.

4.4.1.1 Méthodologie du groupe Korian

Le contenu de ce livret a été rédigé à partir des données issues de la littérature. Puis, il a été étudié et validé par différents médecins et pharmaciens du groupe Korian en commission du médicament, ainsi que par différentes équipes universitaires.

L'analyse bibliographique a été réalisée à partir des fiches de transparence et des recommandations des bonnes pratiques de la HAS, des communications des différentes

sociétés savantes, des articles de la revue *Prescrire*. Les données de pharmacovigilance ainsi que des articles scientifiques ont été consultés. Les molécules de référence dans une classe thérapeutique ont été privilégiées tout en adoptant comme critère le meilleur SMR et la balance bénéfice/risque la plus favorable. Des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont également fait partie des critères de choix. Les formes galéniques adaptées aux personnes âgées ont été répertoriées et favorisées. Une fois le livret obtenu, il a été comparé aux pratiques de prescription de ville afin de voir si les produits retenus faisaient l'objet de prescriptions en volume important.

Ce livret présente les molécules en DCI, rangées par classe pharmaco-thérapeutique, avec l'ensemble des noms commerciaux correspondants afin de permettre à chaque établissement de l'adapter en fonction de son marché. Le SMR et l'ASMR sont indiqués pour chaque molécule. La forme galénique est indiquée, elle est également précisée lorsqu'elle présente un intérêt en gériatrie. La posologie et le moment de prise sont renseignés. Des informations sur les contre-indications, les voies métaboliques et les adaptations posologiques sont présentes. Ce livret est un outil de travail quotidien, un support d'informations pour le personnel médical et paramédical.

4.4.1.2 Comparaison à la méthodologie de l'étude LPM-PA

Cette liste présente une démarche inverse à la LPM-PA de l'OMEDIT Alsace. Elle est issue dans un premier temps d'une recherche bibliographique validée par une commission pluridisciplinaire puis dans un deuxième temps, elle est confrontée à un échantillon de prescriptions de ville afin d'apprécier son exhaustivité. Cette méthodologie présente l'avantage de tenir compte des recommandations issues des autorités de santé et de bibliographies récentes. Cependant, elle repose très peu sur la pratique des prescripteurs auxquels est destiné ce livret. La comparaison du contenu de ce livret aux pratiques de prescriptions de ville, toutes personnes âgées confondues, ne permet pas forcément l'adéquation aux besoins de la population rencontrée en EHPAD. Elle laisse la possibilité à chaque établissement de se l'approprier en laissant le libre choix de la spécialité à référencer. Il ne semble pas possible d'y faire des ajouts, ou des retraits. Destinée à des établissements d'activité différente (EHPAD, SSR, psychiatrie...), ce livret contient des molécules qui ne sont pas indispensables en EHPAD.

4.4.2 Liste "positive"/pharma-fiches

Le Syndicat National de Gériatrie Clinique (SNGC) dans le cadre du bon usage des médicaments a édité en 2004 une liste "positive" de médicaments en gériatrie appelée pharma-fiches [39]. Cet outil contient une centaine de fiches sur des médicaments à utiliser préférentiellement en gériatrie. L'objectif initial de cet outil était de mettre à disposition des fiches pratiques pour le personnel soignant. Il est disponible sous forme de classeur, logiciel, ou cd-rom. C'est un outil pratique qui permet de trouver rapidement des informations utiles à destination du personnel médical et soignant.

4.4.2.1 Méthodologie de la SNGC

La méthodologie utilisée pour obtenir cette liste "positive" commence par un recensement des molécules les plus prescrites auprès d'une dizaine d'établissements gériatriques. Une sélection

a ensuite été réalisée en fonction de différents critères tels que le SMR, l'existence d'études en gériatrie, la forme galénique, les données de pharmacovigilance, la présence ou non de génériques et en dernier recours le choix de la thérapeutique la moins onéreuse, pour les molécules ayant une balance bénéfice/risque équivalente. Cette évaluation a été réalisée par un groupe d'experts (gériatres, pharmaciens, infirmiers) provenant de différents établissements régionaux.

Les spécialités retenues ont été classées selon 3 catégories. Elles étaient soit considérées comme "indispensables" en gériatrie, soit "utiles", du fait d'une présentation galénique (sirop, sachet) ou d'un déconditionnement possible (ouverture d'une gélule ou comprimé à écraser). Enfin, le meilleur prix était le critère de choix lorsque aucun critère scientifique et/ou de commodité d'emploi n'a permis de choisir une spécialité au sein d'un groupe comparable.

Chaque molécule de la liste "positive" a été présentée sous forme de fiche accessible sur papier ou sur support informatique. Une fiche par molécule contient les informations suivantes : la DCI, la spécialité de référence, la classe pharmaco-thérapeutique, la forme galénique, la ou les indication(s), la présence de spécialités comparables et la dose permettant la bioéquivalence entre deux spécialités.

Pharma-fiche est disponible notamment sur support informatique et permet à l'utilisateur de se l'approprier en y ajoutant des fiches qui seraient utiles dans son établissement.

4.4.2.2 Comparaison à la méthodologie de l'étude LPM-PA.

Les données de consommations sont utilisées comme point de départ pour l'élaboration de cette liste. Cette source de données présente les limites citées au point 4.1.1.2.2. De plus, seules les formes orales sont présentes dans cette liste. Sa présentation est agréable d'utilisation. Des mises à jour sont effectuées régulièrement. Cependant, l'accès au logiciel est payant.

4.4.3 Liste OMEDIT Centre

L'OMEDIT Centre mène une étude sur l'élaboration d'une liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée. Bien que l'objectif soit similaire pour les deux OMEDIT, l'obtention d'un outil régional permettant aux EHPAD d'établir leur propre livret tout en favorisant le bon usage du médicament, la démarche utilisée pour aboutir à cet outil présente des différences. Cette étude est à ce jour en cours de réalisation.

La méthodologie utilisée est la suivante : une liste ATC des médicaments a été établie à partir des données de consommation des EHPAD de la région. Elle a été adaptée en retirant, lorsque possible, les molécules inappropriées issues des publications de Laroche et de Beers. Chaque classe a été validée par les commissions de l'OMEDIT et des experts de la région Centre. Lors de réunions, les groupes de travail sont constitués en fonction des domaines thérapeutiques.

4.5 Appropriation de la liste au sein d'un établissement

4.5.1 Missions du médecin coordonnateur et du pharmacien référent

Une des missions du médecin coordonnateur consiste en l'élaboration d'une liste de médicaments à utiliser préférentiellement chez la personne âgée. Cette mission bénéficie également des compétences du pharmacien référent qui collabore avec le médecin coordonnateur.

La liste LPM-PA se positionne comme un outil d'aide à la réalisation de cette mission. Elle n'est pas figée, des modifications peuvent être réalisées afin de permettre une adaptation de son contenu au profil exact des résidents accueillis dans l'établissement.

4.5.2 Retrait de molécules non nécessaires à l'EHPAD

Une première étape, lors de ce processus d'adaptation, est de supprimer les molécules de la LPM-PA qui sont rarement rencontrées dans l'établissement et qui ne nécessitent pas de figurer dans leur liste préférentielle.

Dans un second temps, il convient de conserver le ou les dosages les plus utilisés et de supprimer les dosages inutiles. En plus du critère fréquence d'utilisation, des arguments sur le risque iatrogénique peuvent également intervenir pour le choix du dosage. Pour exemple, la digoxine pourra être référencée sous HEMIGOXINE® comprimé dosé à 0,125 mg qui correspond à la dose au-delà de laquelle le médicament est considéré comme inapproprié par la littérature. De même, pour le zolpidem IMOVANE®, le choix pourra porter sur les comprimés à 3,75 mg plutôt que 7,5 mg.

Pour finir, une sélection sera effectuée sur les formes galéniques en conservant celles qui sont le plus utilisées dans l'établissement. Il convient de favoriser les formes galéniques ayant un intérêt en gériatrique quand elles existent (comprimé orodispersible, forme orale liquide...).

La LPM-PA contient des molécules vendues par deux laboratoires (co-marketing), cela signifie que pour une molécule il existe plusieurs spécialités de référence (exemple : lercanidipine LERCAN® et ZANIDIP®). Il convient également d'en choisir une seule. Le critère de sélection pourra alors se faire sur la forme galénique la plus adaptée pour le sujet âgé.

La liste finale de l'étude présente parfois plusieurs molécules au sein de la même sous-classe de l'ATC. C'est le cas entre autres des IPP, des statines, des sartans et des fluoroquinolones. Il convient lors de cette étape d'appropriation de faire un choix. Souvent le référencement d'une ou deux molécules est suffisant. Les informations contenues dans la LPM-PA permettent d'orienter ce choix (présence ou non de générique, forme galénique adaptée au sujet âgé, ajustements à la fonction rénale ou hépatique et autres informations utiles). Mais il s'agit d'informations non exhaustives. Il est recommandé de s'enquérir de plus d'informations (interactions, prix...) afin de réaliser une comparaison en tous points.

4.5.3 Ajout de molécules nécessaires à l'EHPAD

Une deuxième étape de ce processus d'appropriation consiste à ajouter des molécules absente de la LPM-PA mais qui permettraient de couvrir les besoins des résidents de l'établissement et dont la prescription est régulière. Cette intégration pourra être réalisée après évaluation de la molécule candidate. Il est important qu'une analyse soit réalisée en termes de rapport

bénéfice/risque pour le sujet âgé. La liste des molécules considérées comme inappropriées par les experts de l'étude pourra être consultée afin de vérifier que la molécule candidate n'y figure pas. Si la molécule en fait partie, il est recommandé de bien juger la pertinence du rajout dans le livret et d'envisager une prescription hors livret.

Les molécules nouvellement intégrées au livret de l'EHPAD seront idéalement accompagnées d'informations complémentaires de façon similaire aux molécules présentes dans la LPM-PA. Ces informations sont à valider par le corps médical de l'établissement.

4.5.4 Choix du générique dans le livret

Pour les molécules de la LPM-PA maintenues dans le livret de l'EHPAD et pour lesquelles la spécialité générique a été choisie, il convient de mettre à jour la rubrique "forme galénique" et "modalités d'administration". Dans la plupart des cas, le générique est similaire, mais il est possible de rencontrer des variations de la forme galénique. C'est le cas notamment des IPP avec l'exemple de l'esoméprazole, INEXIUM®, qui existe sous forme de comprimés gastro-résistants alors que certains génériques sont disponibles sous forme de gélules gastro-résistantes. Les informations disponibles pour la spécialité de référence sont donc à réévaluer lorsque le générique est choisi dans le livret. Cette réévaluation doit se faire également lors des changements de marché entraînant le passage d'un générique à un autre par le pharmacien d'officine.

4.6 Mise à jour de la liste LPM-PA

Cette liste LPM-PA, après adaptation aux besoins spécifiques de l'EHPAD devra être régulièrement mise à jour par le médecin coordonnateur et le pharmacien référent de l'établissement. Des modifications seront parfois nécessaires telles que la suppression de molécules ou de spécialités. Cette situation peut se rencontrer en cas d'arrêt de commercialisation d'une spécialité ou d'un dosage pour des raisons diverses (volonté de l'industrie ou arrêt pour des raisons de sécurité). Il conviendra alors de trouver une alternative thérapeutique à cette molécule.

Une réévaluation de la balance bénéfice/risque devra être effectuée régulièrement au regard des données de pharmacovigilance. Les données de la commission de transparence de la HAS devront également être consultées à la recherche du SMR le plus récent.

Des ajouts de molécules pourront être réalisés devant une augmentation des consommations entraînées par un changement de profil des patients de l'établissement afin de pouvoir répondre aux prescriptions les plus fréquentes. Ces ajouts seront réalisables après avoir écarté toutes données démontrant un caractère inapproprié pour la personne âgée. En cas d'ajout d'un nouveau dosage ou d'une nouvelle forme galénique, les informations complémentaires spécifiques à cette nouvelle spécialité seront ajoutées dans la liste.

Une liste préférentielle de médicaments bien que spécifique à un établissement ne couvre pas toujours 100% des besoins. De fait, il conviendra de réviser régulièrement les prescriptions hors livrets effectuées afin d'ajuster la liste au plus proche de ses besoins.

5 Perspectives

Cette liste LPM-PA sera en accès libre sur le site internet de l'ARS Alsace, à la disposition des établissements qui souhaiteraient la consulter ou l'utiliser pour la réalisation de leur propre liste.

Une diffusion nationale est envisagée à la suite de sollicitations émanant de plusieurs OMEDIT, et dans le cadre du recensement, par le ministère en charge de la santé, des travaux relatifs à la prise en charge médicamenteuse en EHPAD.

Dans la poursuite de ces travaux, une étude pilotée par l'OMEDIT Alsace est prévue pour le dernier trimestre 2012. Elle consistera en l'évaluation de la diffusion de cette liste auprès d'établissements volontaires. Elle se déroulera en trois phases. Une première phase consistera à observer les pratiques des établissements avant la diffusion de la liste. Une deuxième phase dite interventionnelle, prévoit la diffusion de la liste de façon passive ou active. Pour finir, une phase post-interventionnelle sera réalisée afin de mesurer l'impact de la mise en place de cette liste. L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact de la mise en place de la liste sur la qualité de prise en charge médicamenteuse ainsi que son incidence sur le coût de traitement journalier par résident.

6 Conclusion

La liste préférentielle de médicaments adaptés à la personne âgée apparaît comme un moyen permettant d'améliorer la qualité de prescription et de maîtrise du risque iatrogène, tout en permettant une coordination entre les différents intervenants.

L'OMEDIT, dans son rôle d'expertise et d'appui aux établissements est à même de proposer des outils. C'est dans ce cadre que la LPM-PA a été élaborée. Les principes actifs retenus l'ont été sur la base d'une utilisation avérée en région, d'avis d'experts et de confrontation à la littérature médicale. La constitution de LPM-PA s'est inscrite dans le cadre d'une méthodologie reconnue. Proche du terrain, sa présentation finale inclut des informations utiles au quotidien.

La liste LPM-PA est un outil mis à disposition des établissements. Elle n'est ni opposable, ni imposée. Elle sert de support aux médecins coordonnateurs, praticiens libéraux et pharmaciens référents pour l'élaboration de leur propre liste. Elle n'est pas figée, des modifications sont possibles afin de répondre aux besoins propres de chaque établissement et de couvrir la majorité des pathologies rencontrées.

Son utilisation participe à l'amélioration de la qualité de prise en charge des résidents, à la maîtrise du risque iatrogène et indirectement à la réduction des coûts de prise en charge. Elle peut de plus constituer, tant dans sa phase d'appropriation/adaptation que dans sa mise en œuvre en routine, un outil supplémentaire de coordination des différents acteurs de la prise en charge médicamenteuse.

Références bibliographiques

- [1] Projet Régional de Santé d'Alsace : schéma régional d'organisation médico-sociale (SROMS). ARS Alsace 2012. Disponible sur : <http://www.ars.alsace.sante.fr/Projet-regional-de-sante-2012.129573.0.html>. Consulté le 08.08.2012.
- [2] Qu'est-ce que la grille AGGIR et à quel degré de dépendance les différents groupes de cette grille correspondent-ils? Service public 2009. Disponible sur : <http://vosdroits.service-public.fr/F1229.xhtml>. Consulté le 08.08.2012.
- [3] Allocation personnalisée d'autonomie (Apa) : bénéficiaires. Service public, révisé en 2012. Disponible sur : <http://vosdroits.service-public.fr/F2112.xhtml>. Consulté le 27.07.2012.
- [4] Les bénéficiaires de l'aide sociale départementale en 2010. Borderies F. et Trespeux F. DREES 2012. Disponible sur : <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-beneficiaires-de-l-aide-sociale-departementale-en-2010,10386.html>. Consulté le 08.08.2012
- [5] Lancry PJ. Mission préparatoire à l'expérimentation de la réintégration du budget médicaments dans le forfait soins des EHPAD. Juillet 2009. Disponible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000395/0000.pdf>.
- [6] Naves P, Dahan M. Rapport d'évaluation de l'expérimentation de réintégration des médicaments dans les forfaits soins des EHPAD sans pharmacie à usage intérieur. Inspection générale des affaires sociales. Septembre 2010. Disponible sur <http://www.ehpa.fr/medias/pdf/2010ehpad.pdf>.
- [7] Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1148883/maladie-dalzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge. HAS 2011. Consulté le 13/03/2012
- [8] Confusion aiguë chez la personne âgée : pris en charge initiale de l'agitation HAS 2009. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation. Consulté le 13/03/2012
- [9] Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. HAS 2009. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_793371/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees. Consulté le 13/03/2012
- [10] Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient. HAS 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age. Consulté le 13/03/2012
- [11] Programme PMSA "ensemble améliorons la Prescription Médicamenteuse chez le sujet âgé. HAS 2006. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_656210/ameliorer-la-prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-outils. Consulté le 13/03/2012

- [12] Programme Psycho SA – prise au long cours d’hypnotique/anxiolytique. HAS 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937781/psycho-sa-prise-au-long-cours-d-hypnotiques-anxiolytiques. Consulté le 13/03/2012
- [13] Manuel de certification des établissements de santé V2010. HAS 2009. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/20081217_manuel_v2010_nouvelle_maquette.pdf.
- [14] Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. ANSM 2005. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Prevenir-les-effets-indesirables-des-medicaments-chez-les-personnes-agees/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Prevenir-les-effets-indesirables-des-medicaments-chez-les-personnes-agees/(language)/fre-FR). Consulté le 11/12/2011
- [15] Projet régional de santé 2012-2016. ARS Alsace. Disponible sur : <http://www.ars.alsace.sante.fr/Projet-regional-de-sante-2012.129573.0.html>. Consulté le 17/08/2012
- [16] La prescription des médicaments chez la personne âgée. Académie nationale de médecine Mai 2012. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/Upload/Bouvenot%20medicament1.pdf>.
- [17] O’Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age and Ageing* 2008;37:138-41.
- [18] Laroche ML, Charmes JP, Merles L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A french consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725-31.
- [19] Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et coll. Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-84.
- [20] Spielmann C. Evaluation des pratiques de prescription et de dispensation au sein des établissements d’hébergement pour personnes âgées dépendantes disposant ou non d’une pharmacie à usage intérieur : étude multicentrique réalisée en Alsace. Mémoire du diplôme d’études spécialisées de pharmacie industrielle et biomédicale, 2011. Université Henri Poincaré, Nancy I.
- [21] Le médicament en EHPAD : Iatrogénie médicamenteuse et liste préférentielle. MAALIKI Eliane. ARS ARS Franche Comté 2011. Disponible sur : <http://www.ars.franche-comte.sante.fr/Reunions-departementales-d-ech.117510.0.html>. Consulté le 16/12/2011
- [22] ATC Index 2012. WHO 2012. Disponible sur http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Consulté le 08/08/2012.
- [23] Jones, J. and D. Hunter. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995, 311(7001): 376-80.
- [24] Dalkey N. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica: RAND Corporation. 1969 (report No.:RM-5888-PR).

- [25] Matell MS, Jacoby J: Is there an optimal number of alternatives for Likert scale items? I: reliability and validity. *Educ Psychol Measure*. 1971, 31: 657–74.
- [26] The American Geriatrics society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012, 60(4):616-31.
- [27] Holt S., Schmiedl S., Petra A., Thürmann. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int*. 2010, 107(31-32):543-51.
- [28] Base de données Thériaque. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php. Consulté le 13/08/2012.
- [29] Liste des médicaments pouvant être écrasés et des gélules pouvant être ouvertes. OMEDIT Haute-Normandie. 2011. Disponible sur : http://www.omedit-hautenormandie.fr/groupe_de_travail_circuit_du_medicament_et_des_dm_042.htm. Consulté le 08/08/2012.
- [30] Conservation des liquides oraux. Pharmacie des Hôpitaux universitaires de Genève. Révisé en 2012. Disponible sur http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/conservation_liquides_oraux.pdf.
- [31] Bourrée F, Michel P, Salmi LR. Consensus methods: review of original methods and their main alternatives used in public health. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008, 56(6):415-23.
- [32] Matanović SM., Vlahovic-Palcevski V., Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2012,68(8):1123-38.
- [33] Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011, 6(6):e20476.
- [34] Van de Ven AH, Delbecq AL. The nominal group as a research instrument for exploratory health studies. *Am J Public Health*. 1972 Mar;62(3):337-42.
- [35] Les conférences de consensus, base méthodologique pour leur réalisation en France. HAS 1999. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guideCC.pdf>.
- [36] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003, 63(22):2716-24.
- [37] Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, Hwang SJ, Chan DC. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012, Epub. doi: 10.1002/pds.3274.
- [38] Schmidt R. Managing Delphi surveys using non parametric statistical techniques. *Decision Sciences*. 1997, 28, 3: 763-764.

[29] Pharmafiches : une liste "positive" de médicaments en gériatrie. Syndicat national de gérontologie clinique. Disponible sur <http://aerh.fr/index.php?r=site/page&view=pharmafiches>. Consulté le 08/08/2012.