

LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DE PLUS DE 75 ANS EN RHÔNE – ALPES



**Enquête réalisée par l'A.D.I.M. grâce au financement attribué par le
Comité Régional de Gestion du FAQSV Rhône-Alpes**

Octobre 2002

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION	4
2.	NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES	10
3.	JUSTIFICATION DE L'ETUDE	13
4.	OBJECTIFS	15
5.	PLAN EXPERIMENTAL	15
6.	POPULATION DE L'ENQUETE	15
6.1	LES MEDECINS	15
6.2	LES PATIENTS	15
6.2.1	<i>Sélection des patients</i>	<i>16</i>
6.2.2	<i>Critères de sélection des patients</i>	<i>16</i>
6.2.3	<i>Critères de non sélection des patients</i>	<i>16</i>
7.	EVALUATION MEDICALE	16
7.1	CRITERES D'EVALUATION	16
7.2	TYPE D'ANALYSE MEDICALE	16
7.3	HORIZON TEMPOREL	16
7.4	POINT DE VUE DE L'ENQUETE	17
7.5	ANALYSE STATISTIQUE	17
8.	ANALYSE STATISTIQUE	17
8.1	EFFECTIF DE LA POPULATION DE L'ENQUETE	17
8.2	METHODES STATISTIQUES	18
9.	DEROULEMENT DE L'ENQUÊTE	18
9.1	PERIODE DE RECUEIL	18
9.2	ARRETS DE L'ENQUETE	18
10.	PROCÉDURES DE RECUEIL DES DONNÉES ET MONITORING	19
10.1	RECUEIL DES DONNEES	19
10.1.1	<i>Questionnaires</i>	<i>19</i>
10.1.2	<i>Qualité des données</i>	<i>19</i>
10.2	ACCES AUX DOCUMENTS SOURCES DES PATIENTS	20
10.3	MONITORING DU CENTRE	20
11.	MATÉRIEL DE L'ENQUETE	20
12.	REGLES JURIDIQUES APPLIQUABLES	21
12.1	SOUMISSION AU CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS	21
12.2	SOUMISSION A LA COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES	
	21	
13.	DIVULGATION DES DONNÉES	21
13.1	RESPONSABILITES MUTUELLES	21
13.2	CONFIDENTIALITE	22
13.3	PUBLICATIONS	22
14.	ASSURANCE	22

15.	PROCÉDURES D'ASSURANCE QUALITÉ - AUDITS.....	23
16.	CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ENQUÊTE	23
16.1	DEBUT ET DUREE DU RECRUTEMENT	23
17.	BIBLIOGRAPHIE.....	24

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE MEDECIN ET QUESTIONNAIRE PATIENT

ANNEXE 2 : CALENDRIER PREVISIONNEL

1. INTRODUCTION

La sécurité et le bon usage du médicament constituent un des piliers de la politique de santé. La iatrogénie médicamenteuse, conséquence indésirable et négative sur l'état de santé de la prise médicamenteuse, demeure mal évaluée dans notre pays.

On observera cependant que les données sur la surconsommation médicamenteuse en France sont particulièrement éloquentes.

Ces données proviennent de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier, ayant, pour objectif prioritaire, l'étude de l'adéquation des prescriptions et des consommations médicamenteuses aux besoins de la population.

Les problématiques concernant les antibiotiques, les psychotropes, les vasodilatateurs, les veinotoniques et les prescriptions médicamenteuses aux personnes âgées ont en commun une surconsommation caractéristique [1].

- ✓ Concernant **les antibiotiques**, on retiendra les points essentiels qui suivent:
 - l'analyse des ventes d'antibiotiques met en évidence un taux de croissance continu en moyenne de 2,1% par an en volume ces cinq dernières années et de 2,6% en valeur. Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de justifier cette croissance,
 - il y a une surconsommation globale d'antibiotiques en ville: 2 à 2,5 fois plus que nos pays voisins et selon les familles d'antibiotiques jusqu'à 7 fois plus qu'en Allemagne et 5 fois plus qu'en Angleterre, de même l'étude importante du Lancet de septembre 2001 publiée par Otto Cars montre une différence d'un facteur 4 entre la France et les Pays-Bas pour l'ensemble des antibiotiques oraux,
 - en particulier dans des indications (infections respiratoires présumées virales) qui ne relèvent pas d'une antibiothérapie en première intention: 36% des antibiotiques sont prescrits dans des infections aiguës virales, ce pourcentage étant sans doute plus grand encore en cas d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,
 - on note parallèlement un développement préoccupant des résistances bactériennes à l'hôpital mais également en ville : les staphylocoques

dorés sont résistants à la méthicilline dans 57% des cas. La fréquence observée au Danemark n'est que de 1% et en Allemagne de 9%.

En ce qui concerne **les psychotropes**, il est nécessaire de disposer de plus de données permettant d'apprécier les conditions réelles de prise en charge des maladies psychiatriques.

Toutefois, on constate:

- une consommation de psychotropes 3 fois plus importante qu'en Angleterre ou qu'en Allemagne,
- durant l'année 1997, 12% des français âgés de plus de 15 ans ont consommé un ou plusieurs psychotropes dont 7,9% un anxiolytique, 4,7% un hypnotique, 3,6% un antidépresseur et 1,5% un neuroleptique. Cette proportion de consommateurs de psychotropes croît avec l'âge: après 50 ans pour les femmes et après 60 ans pour les hommes, plus d'une personne sur six a consommé un ou plusieurs psychotropes,
- trop de Français, en particulier après 60 ans, sont traités trop longtemps par des psychotropes: 11% des Français sont des consommateurs réguliers de psychotropes (au moins une fois par semaine et depuis au moins six mois), 29% des femmes entre 60 et 69 ans, plus de 34% des femmes âgées de plus de 80 ans),
- une inadéquation de l'utilisation des antidépresseurs en ville dans un nombre de cas inacceptable. Plus du tiers des antidépresseurs sont prescrits en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché: environ 20% des prescriptions ne reposent sur aucun diagnostic psychiatrique étayé, à l'inverse des indications de prescription ne sont pas portées faute d'un diagnostic adéquat,
- des prescriptions souvent fondées sur l'existence d'une plainte monosymptomatique: par exemple la tristesse qui est assimilée à une dépression,
- de nombreuses prescriptions sont reconduites en l'absence de symptômes. La durée de prescription des antidépresseurs excède un an dans plus de la moitié des cas, contrairement aux recommandations en vigueur,
- les coprescriptions, notamment entre antidépresseurs et anxiolytiques ou entre anxiolytiques et hypnotiques sont fréquentes mais rarement justifiées au long cours. Par ailleurs, comme le montre une étude en cours de publication, l'association de plusieurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) peut même se rencontrer.

✓ **les vasodilatateurs et les veinotoniques** occupent quant à eux une place « à part ». En effet, :

- les veinotoniques représentent la cinquième classe du marché en volume et la sixième en chiffre d'affaires industriel (2,9 milliards de francs en 1997),
- les vasodilatateurs constituent la septième classe du marché en volume et en chiffre d'affaires (2,7 milliards de francs en 1997),
- nous dépensons plus pour ces médicaments que pour ceux qui traitent le diabète ou l'asthme;
- ils sont largement plus utilisés en France que dans d'autres pays voisins : les vasodilatateurs 19 fois plus en France qu'au Royaume-Uni ;
- les coprescriptions vasodilatateurs et veinotoniques sont fréquentes mais ne sont pas justifiées.

✓ **Enfin, les prescriptions médicamenteuses aux personnes âgées de plus de 65 ans représentent le tiers de toutes les prescriptions alors que cette population ne représente qu'environ 15% de la population française.** Seulement 11% des Français âgés de plus de 65 ans ne prennent aucun médicament de façon régulière et 50% des Français âgés de plus de 65 ans prennent entre 1 et 4 médicaments chaque jour. On notera que 38% d'entre eux consomment de 5 à 10 médicaments chaque jour et 1% plus de 10 médicaments différents par jour. Là également, la polythérapie est beaucoup plus fréquente en France que dans les pays nordiques. Les conséquences de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées sont nombreuses et méritent d'être citées. **On rappellera ici les principaux accidents rencontrés :**

- L'hypotension artérielle : les médicaments principalement responsables sont bien entendu les anti-hypertenseurs, les dérivés nitrés mais aussi les antidépresseurs, les neuroleptiques et les antalgiques opioïdes,
- Les troubles du métabolisme hydro-électrolytique : ils sont généralement liés aux diurétiques quels qu'ils soient. Les dyskaliémies (diurétiques, inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC), corticoïdes, laxatifs) sont à l'origine de troubles du rythme cardiaque,
- L'insuffisance rénale : elle peut être fonctionnelle (liée à la déshydratation) ou organique (AINS, IEC, etc.),
- Les troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque : souvent graves, ils sont en rapport avec un trouble électrolytique (dyskaliémie, dyscalcémie) ou avec la prescription (isolée ou en association) de

- digitaliques, bêta-bloquants, anti-arythmiques, inhibiteurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, lithium, théophylline,
- Les troubles neuro-psychiques : ils constituent près du quart des signes d'appel. Les médicaments sont responsables de près de 15% des syndromes démentiels. Les médicaments principalement responsables sont les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les opioïdes, les anesthésiques mais aussi les antihypertenseurs centraux, les AINS, les corticoïdes, les quinolones, la théophylline, les anti-histaminiques H2 et les anticholinergiques,
 - Les accidents hémorragiques : la majoration du risque hémorragique sous anticoagulants est expliquée par leur action plus importante, la fragilité vasculaire, la dénutrition, la survenue fréquente de chutes, les erreurs d'observance, les maladies et certaines associations médicamenteuses (notamment AINS, mais aussi sulfamides hypoglycémiantes, inducteurs enzymatiques, antibiothérapie à large spectre),
 - Les hypoglycémies : survenant sous insuline ou sulfamides hypoglycémiantes elles sont volontiers atypiques et graves,
 - Les chutes iatrogènes : elles proviennent de mécanismes divers en rapport avec l'administration de nombreux médicaments, en particulier les psychotropes (benzodiazépines et antidépresseurs) hypotension artérielle (globale ou orthostatique), troubles de la vigilance, anémie, hypoglycémie,
 - **Les ulcérations gastro-duodénales : elles sont principalement dues aux AINS, et la fréquence de tels effets indésirables est très importante.** Les facteurs de risque liés à l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux lors de la prescription d'AINS sont désormais bien établis. Il s'agit des facteurs suivants :
 - Les antécédents d'ulcère gastro-intestinal ou de symptomatologie gastro-intestinale [2, 3, 4]
 - L'âge
La plupart des études montrent l'augmentation du risque de complications liées à la prescription d'AINS avec l'âge [2, 3]. Une méta-analyse sur 8 études cas-témoins montre un Odds Ratio de 5,5 (4,6 - 6,6) après 60 ans contre 1,7 (1,1 - 2,5) avant 60 ans [5, 6].
 - La co-prescription d'anticoagulants

Ainsi le risque d'hospitalisation pour ulcère hémorragique est multiplié par 13 chez les sujets de plus de 65 ans dans la population MEDICAID du Tennessee [7].

– La co-prescription de cortico-stéroïdes

Une méta-analyse sur 3 études cas-témoins établit un Odds Ratio de 1,8 (1,2-2,8) en cas de co-prescription de cortico-stéroïdes versus l'absence de co-prescription [8, 3].

– La dose d'AINS prescrit et la durée d'exposition au traitement

Nombre d'études ont démontré la relation effet-dose liant la fréquence des complications aux doses croissantes [9, 4, 10, 11, 12].

– La sévérité de la Polyarthrite Chronique Rhumatoïde (PCR)

Différentes études nord-américaines (ARAMIS, MUCOSA) ont montré que l'incapacité fonctionnelle - mesurée par questionnaire spécifique - est liée à la fréquence des hospitalisations et à la mortalité par complications gastro-intestinales [13, 9].

– Les affections cardiaques et autres co-morbidités

Bien que les données soient peu nombreuses sur la question, il semble exister une relation entre complications gastro-intestinales et co-morbidités telles que diabète ou insuffisance cardiaque [2, 13, 14, 15].

– La dyspepsie

La fréquence de ce symptôme est très élevée lors de la prescription d'AINS, sans que le risque soit bien quantifié ; différents auteurs ont mis en évidence la relation entre dyspepsie - l'usage d'anti-acides - et la fréquence des complications gastro-intestinales [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 6, 9, 23, 12].

– Quant à l'*Helicobacter pylori*, il constitue un sujet de controverse et les germes se semblent pas suffisants pour affirmer la potentialisation du risque de complications gastro-intestinales par *Helicobacter Pylori* [24, 25].

- Les hépatites médicamenteuses : elles sont plus fréquentes en raison de la surconsommation médicamenteuse et de l'augmentation de la sensibilité sous effets toxiques de très nombreux médicaments,

- Les autres signes digestifs : nausées, vomissements, troubles du transit sont liés à de nombreux médicaments. Les diarrhées liées aux antibiotiques à large spectre peuvent être à l'origine d'hospitalisations du sujet âgé,

- Les manifestations allergiques (cutanées),

- Les symptômes anti-cholinergiques : rétention vésicale, constipation, hypertonie oculaire, troubles de l'accommodation, confusion mentale

sont favorisés par la prise simultanée de plusieurs médicaments à effets anticholinergiques,

- Les dysthyroïdies : qu'il s'agisse d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, elles sont principalement liées à l'amiodarone, fréquemment prescrite au cours de troubles du rythme supra-ventriculaire,
- Les accidents de sevrage : ils concernent principalement les benzodiazépines (syndrome confusionnel) ou certains antidépresseurs. Ils sont alors favorisés par l'interruption brutale du médicament par le malade lui-même ou à l'occasion d'une hospitalisation.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

2. NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES

Les données épidémiologiques concernant le risque iatrogène et ses causes potentielles sont éloquentes :

- 10% à 20% des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans a pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments,
- le taux d'événements iatrogène est deux fois plus fréquent après 65 ans qu'avant 45 ans,
- les accidents iatrogènes s'aggravent avec l'âge et la symptomatologie d'appel devient peu spécifique (chutes, confusions...),
- les classes médicamenteuses incriminées dans les événements indésirables sont celles les plus fréquemment prescrites : ainsi les hypotenseurs sont-ils responsables de près du quart des effets indésirables enregistrés,
- les médicaments présentant la marge thérapeutique la plus étroite sont également plus souvent impliqués : digitaliques, anticoagulants, sulfamides, hypoglycémifiants, théophylline, lithium, aminosides.

Le Système National de Pharmacovigilance de l'Agence du Médicament a réalisé successivement deux études sur la iatrogénie médicamenteuse, à l'aide de ses 31 centres régionaux et sous la coordination des centres de Strasbourg (Pr Imbs) et Bordeaux (Pr Bégaud) [26].

La première étude, conduite sur un échantillon représentatif de malades hospitalisés un jour donné dans des services hospitaliers de France métropolitaine (médecine, chirurgie et long séjour) a montré une prévalence des effets indésirables des médicaments dans la population étudiée de 10,3%. 221 personnes sur les 2 132 étudiées, présentaient, le jour de l'enquête, un effet indésirable d'un médicament. Parmi ces 221 cas, 33% correspondaient à des effets indésirables graves, et 10,9% avaient été hospitalisés pour effet indésirable.

La deuxième étude, prospective, a été réalisée pendant 14 jours en 1998 sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales des hôpitaux publics français. Elle avait pour objectif d'estimer:

- ✓ l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable,
- ✓ la proportion de ces effets indésirables:
 - liés à la nocivité inhérente des médicaments utilisés dans les conditions normales d'emploi,
 - associés à des pratiques d'utilisation non conformes aux indications et recommandations correspondant à l'autorisation de mise sur le marché,
- ✓ les coûts induits par ces hospitalisations.

L'étude a été réalisée entre le 2 mars et le 20 avril 1998 et a porté sur 62 services de médecine ou de spécialités médicales tirés au sort et répartis dans 33 hôpitaux (11 centres hospitaliers universitaires et 22 centres hospitaliers généraux).

Parmi 3 137 malades hospitalisés pendant cette période de 14 jours, 100 d'entre eux l'ont été pour effet indésirable, ce qui représente un taux d'incidence de 3,19%.

Un indicateur majeur de la iatrogénie médicamenteuse est donc mesuré pour la première fois dans une étude nationale en France: les effets indésirables des médicaments constituent le motif d'admission de 3,19% des hospitalisations dans les services de spécialités médicales des hôpitaux publics français.

Les principales caractéristiques des effets indésirables ayant motivé une hospitalisation sont les suivantes:

- ces effets sont survenus de façon prépondérante (91% des cas) pour des médicaments de prescription, et seulement dans 9% des cas pour des produits d'automédication;
- ils ont été observés chez des patients souvent âgés de plus de 60 ans (âge moyen 60,5 ans);

- ils sont liés dans 57% des cas à la toxicité inhérente des médicaments. Dans 31% des cas, dont une partie aurait probablement pu être évitée, ils relèvent aussi de pratiques de prescription par le médecin et d'utilisation par le patient non conformes à l'autorisation de mise sur le marché;
- ils ont été essentiellement digestifs (27%), cardio-vasculaires (12%) et cutanés (10%);
- ils ont été causés, par ordre de fréquence décroissante, par des médicaments cardio-vasculaires, en particulier des cardiotoniques, antiarythmiques et vasodilatateurs (13%), des psychotropes (10,9%), des cytostatiques (8,3%), des anticoagulants et des antibiotiques (respectivement 7,8%), des analgésiques (6,7%), des anti-inflammatoires et des anti-rhumatismaux (5,7%).

La projection des données recueillies, compte tenu des 4 000 000 d'admissions annuelles dans les services de spécialités médicales en France métropolitaine, permet d'estimer le nombre des hospitalisations motivées par un effet indésirable médicamenteux à environ 128 000 par an en France.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 8,9 jours, ce qui permet d'estimer le nombre moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux par an à 1 146 000. Les résultats de l'étude sont encore préliminaires, l'estimation du coût de ces hospitalisations n'est actuellement pas disponible.

Ces résultats confirment l'importance du problème de santé publique posé par la iatrogénie médicamenteuse et montrent que celle-ci est en partie évitable en respectant le bon usage du médicament et en luttant contre la surconsommation médicamenteuse injustifiée.



3. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Il s'agit de limiter la prescription et la consommation des médicaments aux seuls besoins de santé publique et réduire les volumes des classes médicamenteuses pour lesquelles on constate une surconsommation abusive. La surconsommation médicamenteuse est non seulement injustifiée et dès lors inutilement coûteuse, mais elle peut être source de complications individuelles (effets indésirables) et collectives (consommation des antibiotiques et développement des résistances bactériennes) [27, 28]. Le « bon usage » du médicament suppose en outre la lutte contre la surconsommation et les « interactions » nocives, le suivi des produits à marge étroite, l'adaptation des doses (corticoïdes, antalgiques avec une dose minimale nécessaire) mais aussi la lutte contre une sous-utilisation éventuelle, comme par exemple les thrombolytiques.

Les personnes âgées constituent une population particulièrement exposée aux conséquences iatrogènes des médicaments. On considère cette population comme étant à risques, ce problème fréquent ayant un important retentissement médico-social : accroissement de la morbidité, perte d'autonomie, et même mortalité attribuable [29, 30].

Les facteurs favorisant la iatrogénie médicamenteuse sont :

- En rapport avec le comportement du malade : les erreurs d'observance des traitements touchent 60% des personnes âgées. Ainsi, d'après certaines études, 60% des personnes âgées pensent utiliser correctement les bronchodilatateurs en inhalation alors que 10% d'entre elles le font vraiment.
- En rapport avec le prescripteur : le médecin connaît parfois insuffisamment les médicaments qu'il prescrit (effets indésirables, interactions, précautions d'emploi). 7 à 10% des personnes âgées ambulatoires ou institutionnalisées ont 3 médicaments à action anticholinergique, voire plus. Des études nord-américaines ont noté que près de 25% des personnes âgées ambulatoires et 12% des malades en institution recevaient un médicament considéré comme inapproprié (c'est-à-dire sans efficacité démontrée, à dose inadaptée ou pouvant être remplacé par un autre produit moins dangereux) : il s'agissait notamment de benzodiazépines, d'hypoglycémifiants oraux de longue demi-vie, d'antidépresseurs très anticholinergiques ou de médicaments inefficaces sur la démence. Tout « renouvellement d'ordonnance » ou toute introduction d'un nouveau médicament doit s'accompagner d'une ré-évaluation du traitement antérieur en termes d'efficacité, de

tolérance ou d'interférence avec une pathologie nouvelle intercurrente. Le médecin hésite souvent à interrompre un médicament, en particulier lorsqu'il a été introduit par un autre prescripteur [31].

L'action projetée - dans son acception selon laquelle un audit « avant » est réalisé, puis une action de formation spécifique, et enfin un audit « après » - recouvre un thème répondant aux priorités dégagées par le Plan Régional de l'Assurance Maladie et constituant un ensemble cohérent au vu des besoins et de la problématique : « iatrogénie chez les personnes âgées ».

Cette priorité correspond par ailleurs à l'objectif que l'ADIM s'est donnée : une démarche d'amélioration de la qualité des pratiques médicales de ses 127 membres avec, en particulier, la qualité de la prescription médicamenteuse intégrant les éléments tels que : demandes ou attentes des patients, habitudes et compétences du prescripteur, information / incitations diffusées par l'industrie pharmaceutique, information diffusée à la profession (Conférence de Consensus, Recommandations de Bonne Pratique Clinique), influence, incitation venant des pouvoirs publics et de la Sécurité Sociale (rôle d'un médicament générique : droit de substitution, annuaire des médicaments génériques, RMO, etc.). L'ensemble de ces facteurs conditionne « un usage rationnel des médicaments » mesurable dans le cadre d'études de pharmaco-épidémiologie.



4. OBJECTIFS

L'objectif de l'enquête est de décrire la pratique prescriptive des médecins généralistes chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Cette description prend en compte, de la part du médecin traitant, les facteurs susceptibles d'influer sur la survenue d'une iatrogénie : connaissance du patient, connaissance de son environnement, explication et négociation lors de la prescription, mise en place d'un plan d'action thérapeutique et d'un objectif thérapeutique, vérification de la compréhension des consignes données au patient, prise en compte de ses capacités cognitives et gestuelles, de son autonomie globale.

5. PLAN EXPERIMENTAL

Il s'agit d'une enquête de type descriptif, prospective, portant sur le comportement des médecins généralistes en matière de prescription médicamenteuse chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Cette enquête est conduite **avant** une intervention de Santé Publique - consistant en **une formation** - puis **sur le même mode**, et afin d'en évaluer les résultats, **après** cette même intervention.

6. POPULATION DE L'ENQUETE

6.1 *Les médecins*

127 médecins seront inclus dans l'enquête. La population à l'étude est l'ensemble des médecins généralistes exerçant en pratique courante de ville. Afin d'assurer une description de la pratique prescriptive chez les personnes âgées de plus de 75 ans évaluée sur la série de médecins, un échantillon de 127 médecins représentatifs de la population médicale sera constitué à partir du réseau de l'A.D.I.M en région Rhône-Alpes.

6.2 *Les patients*

Chaque médecin devra inclure 12 patients âgés de 75 ans et plus lors de l'enquête « avant » et 12 autres patients présentant les mêmes critères de sélection lors de l'enquête « après ».

6.2.1 Sélection des patients

Les patients devront répondre aux critères de sélection et de non sélection décrits aux paragraphes suivants.

6.2.2 Critères de sélection des patients

Seront sélectionnés dans l'enquête les patients âgés de 75 ans et plus, de sexe masculin et féminin consultant de manière consécutive le médecin généraliste pendant la période d'inclusion de l'enquête.

6.2.3 Critères de non sélection des patients

Sont exclus du champ de l'enquête, les patients venus consulter en dehors de la période d'inclusion ou âgés de moins de 75 ans au moment de l'enquête.

7. EVALUATION MEDICALE

7.1 Critères d'évaluation

Il s'agit de critères grâce auxquels se définit la qualité de la prescription médicamenteuse aux personnes âgées de 75 ans et plus. Ces critères figurent en tant que variables du questionnaire annexé au présent protocole.

7.2 Type d'analyse médicale

Il s'agit d'une enquête descriptive de l'activité du médecin généraliste sur la population concernée à savoir les personnes âgées de 75 ans et plus. Il s'agit d'une étude de type « enquête de prescription » (Drug Utilisation Study).

7.3 Horizon temporel

La durée totale de l'enquête est de 14 mois selon le déroulement suivant :

- Audit « avant » : 6 mois
- Intervention de Santé Publique : 2 mois
- Audit « après » : 6 mois.

7.4 Point de vue de l'enquête

La perspective adoptée pour cette enquête sera celle de la société en général. Cette perspective sera désagrégée et le point de vue du système de l'assurance maladie sera aussi abordé. Le point de vue du patient sera également envisagé grâce à un instrument spécifique.

7.5 Analyse statistique

Une étude statistique descriptive de l'activité sera réalisée sur la série de 127 médecins :

- sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude
- par groupes de patients présentant une affection similaire, selon un thésaurus spécifique à l'enquête permettant une analyse en regroupement de pathologies assez proches (cardiovasculaire, gynécologie, pulmonaire, ...)
- par classe thérapeutique (système ATC)

Les variables correspondant aux différentes dimensions d'une prescription qualitative constituent les indicateurs susceptibles d'évoluer dans le temps, témoignant de l'impact de l'intervention de Santé Publique sur les pratiques professionnelles à l'étude.

8. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des données sera effectuée par l'A.D.I.M. après discussion du plan d'analyse soumis au comité scientifique qui pilote le déroulement de cette enquête.

8.1 Effectif de la population de l'enquête

Il s'agit des 127 médecins généralistes de la région adhérant à l'ADIM et désirant participer à cette enquête.

L'effectif de 127 médecins correspond au nombre d'individus de l'échantillon permettant d'obtenir un intervalle de confiance acceptable en termes de précision de l'information ($= \pm 5\%$) sur des occurrences faibles de l'ordre de 20%.

8.2 Méthodes statistiques

Les critères qualitatifs seront présentés sous forme de tableaux de contingence et les critères quantitatifs seront décrits par leurs moyennes, écart-types, médianes et avec leurs intervalles de confiance. Les tests statistiques appropriés seront utilisés en fonction du type de variables et du type de distribution rencontrée : paramétriques ou non paramétriques. Les tests seront décrits dans le plan d'analyse approuvé par le comité scientifique.

Les données manquantes seront identifiées en temps réel par une saisie sur flux de retour des questionnaires. Elles feront l'objet d'une interrogation complémentaire immédiate du médecin ayant procédé à la sélection afin de minimiser le nombre de données manquantes et de ne pas utiliser de méthodes de reconstruction de l'information altérant la fiabilité des données en général.

9. DEROULEMENT DE L'ENQUÊTE

9.1 Période de recueil

Le recueil d'information se déroulera pendant 2 périodes de 3 mois, l'une avant la formation des médecins généralistes, l'autre après cette formation, selon un schéma « avant-après ».

Chaque patient consultant son médecin au cours de ces différentes périodes et correspondant aux critères d'inclusion se verra proposer par son médecin traitant d'entrer dans l'enquête et de fournir des informations liées à la consultation, ainsi que des informations concernant sa propre expérience quant aux prescriptions dont il fait l'objet.

9.2 Arrêts de l'enquête

L'A.D.I.M. peut décider à tout moment d'arrêter l'enquête dans les cas suivants :

- Insuffisances qualitatives ou quantitatives dans le recueil des données. Le contrôle de qualité instauré au cours du monitoring de l'enquête doit fournir les signaux d'alerte propres à entraîner une correction de la situation : relances téléphoniques aux médecins, rencontres face à face avec l'ARC ;

L'arrêt prématuré de l'enquête peut aussi intervenir à la demande du médecin dans le centre investigateur.

10. PROCÉDURES DE RECUEIL DES DONNÉES ET MONITORING

10.1 Recueil des données

Les cahiers d'observation seront fournis par l'A.D.I.M.. Ils seront remplis par les médecins au stylo à bille à l'encre noire, en lettres capitales. L'anonymat du patient dont la prise en charge aura été décrite sur les questionnaires, sera respecté ; seul le médecin traitant possédera un code permettant d'identifier son patient qui sera noté sur une feuille de correspondance conservée par le médecin.

Toutes les cases devront être complétées. Le médecin précisera N.A. (non applicable) accompagné d'une justification, N.D. (non disponible) ou N.F. (non fait) en fonction des situations et aux endroits appropriés. Les modifications ou les additions apportées devront être faites de la façon suivante : la donnée initiale devra être barrée d'un seul trait pour qu'elle reste lisible. La nouvelle donnée sera reportée à coté. Toute correction faite par le médecin doit être datée et paraphée par lui-même.

L'original des documents de recueil des données sera adressé à l'A.D.I.M. La gestion des données sera effectuée au moyen des logiciels adaptés (ACCESS, EPI-INFO, SPSS), sous la responsabilité de l'A.D.I.M.

10.1.1 Questionnaires

Le recueil sera réalisé grâce à un cahier d'observation médecin et un questionnaire patient joints en annexe 1.

10.1.2 Qualité des données

L'enquête fera l'objet d'une analyse qualitative de l'information avec tri à plat sur chacune des variables afin d'évaluer le pourcentage de données manquantes. Cette analyse qualitative sera faite en continu afin de corriger par les moyens adaptés un éventuel fléchissement de la motivation des médecins.

10.2 Accès aux documents sources des patients

L'enquête peut faire l'objet d'une inspection par les Autorités de contrôle compétentes.

Un recours au dossier patient pour recueil complémentaire d'informations en cas de remplissage non satisfaisant des questionnaires, pourra être demandé au médecin.

10.3 Monitoring du centre

Le monitoring du centre sera principalement réalisé par téléphone. L'intervention téléphonique comprendra :

- une description du schéma de l'enquête
- une présentation et une explication sur le mode de remplissage des questionnaires

Le suivi des sélections, médecin par médecin ainsi que la qualité des données saisies pour chacun d'eux fera l'objet d'un suivi personnalisé.

Ce suivi permettra un retour d'information au médecin et sera un lien indispensable à la qualité de l'enquête.

La saisie des données en temps réel permettra de contrôler la qualité du recueil qui, si elle pose problème, entraînera un contact téléphonique.

11. MATÉRIEL DE L'ENQUETE

Pour chacune des 2 périodes avant - après

- 12 questionnaires Médecin
- 12 questionnaires Patient
- 12 lettres d'information au patient
- 1 protocole et 1 guide de l'enquête en 5 points
- 12 enveloppes T pour les retours

12. REGLES JURIDIQUES APPLIQUABLES

12.1 Soumission au Conseil National de l'Ordre des Médecins

Conformément à l'Article L.365-1 du code de la santé publique, communément appelé DMOS, (loi DMOS du 27/01/93, modifiée par la loi du 18/01/94), les activités de recherche ou d'évaluation scientifique doivent faire l'objet d'une convention soumise aux instances ordinales compétentes. Le caractère régional de l'enquête implique la soumission du protocole au Conseil National de l'Ordre des Médecins.

12.2 Soumission à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés - CNIL - (loi n° 78-17 du 06/01/78 complétée par la loi n° 99-641 du 27/07/99 : J.O. du 28 juillet 1999 et décret n° 99-919 du 27 octobre 1999 : J.O. du 31 octobre 1999).

Seront fournis à cet organisme :

- le protocole de recherche de l'enquête ;
- les mesures envisagées pour informer individuellement les personnes et préserver leurs droits ;
- un descriptif des moyens informatiques ;
- les clauses de confidentialité ;
- les mesures de sécurité des traitements et des informations.

13. DIVULGATION DES DONNÉES

13.1 Responsabilités mutuelles

L'A.D.I.M. et le médecin participant ont la responsabilité conjointe des données fournies avant l'enquête et obtenues pendant celle-ci.

Les données anonymes seront transmises à l'A.D.I.M. et à aucune autre personne physique ou morale.

L'A.D.I.M. s'engage à conserver ces données anonymes uniquement aux fins de traitement statistique et comme documents sources susceptibles de servir de vérifications aux résultats présentés.

13.2 Confidentialité

Toute information recueillie par le médecin, en liaison avec les résultats de l'enquête, y compris les informations fournies par l'A.D.I.M., sont confidentielles. La communication d'informations à des tiers se limite aux personnes amenées à délivrer un avis scientifique ou éthique concernant l'enquête et aux médecins participant à l'enquête.

13.3 Publications

Les résultats de cette enquête restent la propriété exclusive des différents partenaires ayant mutualisé leurs moyens pour réaliser cette enquête, à savoir l'ADIM, les membres du comité scientifique de l'étude et le comité régional de gestion du FAQSV.

14. ASSURANCE

Un contrat d'assurance (contrat n° 75/1 171 620), conformément à l'Article L.209-7 du Code de la Santé Publique est souscrit auprès de la Compagnie SOFRAS 6, place Bellecour 69002 LYON. Cette assurance couvre la responsabilité des différents intervenants.

L'assurance Responsabilité Civile Professionnelle du Médecin doit être à jour de cotisation. L'A.D.I.M. s'engage à recueillir cette information auprès de chacun des médecins inclus dans l'enquête.

La responsabilité civile du médecin est engagée à titre individuel dans l'enquête comme en dehors de l'enquête pour tout acte lié à sa pratique professionnelle.

15. PROCÉDURES D'ASSURANCE QUALITÉ - AUDITS

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux Bonnes Pratiques des Méthodes d'Évaluation Économiques des Stratégies Thérapeutiques, les activités suivantes peuvent être vérifiées :

- audit des documents relatifs à l'enquête,
- audit chez le médecin, nécessitant l'accès aux locaux et la consultation directe des documents relatifs à l'enquête, y compris le dossier du patient,
- audit de la base des données informatiques de l'A.D.I.M.,
- audit du rapport de fin de l'enquête.

Dans tous les cas, les règles de confidentialité relatives à l'anonymat du patient seront respectées.

16. CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ENQUÊTE

16.1 Début et durée du recrutement

La période de sélection des patients débutera dès la réception de l'avis favorable des instances réglementaires (CNIL, CNOM).

Le calendrier prévisionnel figurant en annexe 2 sera, sauf cas de force majeure, respecté.

17. BIBLIOGRAPHIE

1. OBSERVATOIRE NATIONAL DES PRESCRIPTIONS ET CONSOMMATIONS DES MEDICAMENTS.
Rapport d'études

2. SILVERSTEIN FE, GRAHAM DY, SENIOR JR, DAVIES HW, STRUTHERS BJ, BITTMAN RM, GEIS GS.
Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Ann Intern Med 1995 ;123 :241-249

3. GABRIEL SE, JAAKKIMAINEN L, BOMBARDIER C.
Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis.
Ann Intern Med 1991 ;115 :787-796

4. GARCIA RODRIGUEZ LA, JICK H.
Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Lancet 1994 ;343 :769-772

5. LANZA LL, WALKER AM, BORTNICHAK EA, DREYER NA.
Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study.
Arch Intern Med 1995 ;155 :1371-1377

6. HANSEN JM, HALLAS J, LAURITSEN JM, BYTZER P.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complications : a risk factor analysis for clinical decision-making.
Scand J Gastroenterol 1996 ;31 :126-130

7. SHOR RI, RAY WA, DAUGHERTY JR, GRIFFIN MR.
Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease.
Arch Intern Med 1993 ;153 :1665-1670

8. PIPER JM, RAY WA, DAUGHERTY JR, GRIFFIN MR.
Corticosteroid use and peptic ulcer disease : role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Ann Intern Med 1991 ;114 :735-740

9. SINGH G, RAMEY DR.
NSAID induced gastrointestinal complications : the ARAMIS perspective-1997.
J Rheumatol 1998 ;25(suppl 51) :8-16

10. CARSON JL, STROM BL, SOPER KA, WEST SL, MORSE ML.
The association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with gastrointestinal tract bleeding.
Arch Intern Med 1987 ;147 :85-88

11. GRIFFIN MR, PIPER JM, DAUGHERTY JR, SNPW DEN M, RAY WA.
Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer in elderly persons.
Ann Intern Med 1991 ;114 :257-263

12. SMALLEY WE, RAY WA, DAUGHERTY JR, GRIFFIN MR.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons.
Am J epidemiol 1995 ;141 :539-545

13. SIMON LS, HATOUM HT, BITTMAN RM, ARCHAMBAULT WT, POLISSON RP.
Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications : regression analysis of the MUCOS trial.
Fam Med 1996 ;28 :204-210

14. WEIL J, LANGMAN MUS, WAINWRIGHT P, LAWSON DH, RAWLINS M, LOGAN RFA, BROWN TP, VESSEY MP, MURPHY M, COLIN-JONES DG.
Peptic ulcer bleeding : accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut 2000 ;46 :27-31

15. ROCKALL TA, LOGAN RFA, DEVLIN HB, NORTHFIELD TC.
Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage.
Gut 1996 ;38 :316-321

16. LARKAI EN, SMITH JL, LIDSKY MD, GRAHAM DY.
Dyspepsia in NSAID users : the size of the problem.
J Clin Gastroenterol 1989 ;11 :158-162

17. TALLEY NJ, EVANS JM, FLEMING KC, HAMSEN WS, ZINSMEISTER AR, MELTON LJ.
Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly.
Dig Dis Sci 1995 ; 40 :1345-1350

18. LARKAI EN, SMITH JL, LIDSKY MD, GRAHAM DY.
Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use.
Am J Gastroenterol 1987 ;82 :1153-1158

19. HAWKEY CJ, FLOREN I, LANGSTROM G, WALAN A, YEOMANS ND.
Omeprazole versus misoprostol different effectiveness in healing gastric and duodenal ulcers versus erosions in NSAID users - the OMNIUM study.
Gastroenterology 1997 ;112 :A144

20. AMSTRONG CP, BLOWER AL.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration.
Gut 1987;28:527-532

21. HOLVOET J, TERIERE L, VAN HEE W, VERBIST L, FIERENS E, HAUTEKEETE ML.
Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case control study.
Gut 1991;32:730-734

22. AABAKKEN L, WEBERG R, LYGREN I, EIDESVOLL B, STRAY N, OSNES M.
Gastrointestinal bleeding : dyspeptic symptoms and clinical course in relation to use of non-steroidal antiinflammatory drugs.
Scan J Rheumatol 1991;20:366-369

23. SINGH G, RAMEY DR, MORFELD D, SHIE H, HATOUM HT, FRIES JF.
Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study.
Ann Intern Med 1996;156:1530-1536

24. CHAN FKL, SUNG JJY, CHUNG SCS, TO KF, YUNG MY, LEUNG VKS, LEE YT, CHANG CSY, LI EKM, WOO J.
Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers.
Lancet 1997;350:975-979
25. HAWKEY CJ, TULASSAY Z, SZCZEPANSKI L, VAN RENSBURG CJ, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A, LANAS A, WASON CM, PEACOCK RA, GILLON KRW.
Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study.
Lancet 1998;352:1016-1021
26. CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE DE STRASBOURG ET BORDEAUX.
Rapport d'études - 1998.
27. VOGEL T, KALTENBACH G, DICK M, MARTIN-HUNYADI C, HEITZ D, KIESMANN M, BERTHEL M, KUNTZMANN F.
L'iatrogénie chez la personne âgée.
Le concours médical 2002 ;124-03 :178-184
28. DOUCET J, CAPET C, JEGO A et Coll.
Médicaments et sujets âgés : les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention.
Presse Med 1999 ;28 :1789-1793
29. LEGRAIN S.
Les accidents iatrogéniques chez le sujet âgé.
Rev Prat Med Gen 1997 ;11 :11-14
30. GONTHIER R, CATHEBRAS P.
Médicaments et sujets âgés: polyopathologies du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter.
Presse Med 1999 ;28 :1780-1788
31. THOMAS PH, HAZIF-THOMAS C, POUPET JY.
Mécanismes de la iatrogénie chez les personnes âgées.
La revue de gériatrie 1994 ;19 ;6 : 371-378