

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 6 octobre 2020

Par Anaïs PAYEN

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**« Évaluation de l'effet de la révision médicamenteuse de
l'expérimentation PAERPA sur les prescriptions ambulatoires de
médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes
âgées via l'analyse des données du Système National des Données
de Santé »**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Professeur Sophie LIABEUF

Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Directeur de thèse
Professeur des Universités – Faculté de Médecine, Université de Lille
Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 –
59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 –

59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous suis très reconnaissante de l'attention que vous portez à mes différents travaux. Je vous prie de croire en ma sincère considération.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Sophie LIABEUF,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de l'attention que vous portez à mon travail. Soyez assurée de mon profond respect.

Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre présence ce jour. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART, mon directeur de thèse,

Un immense merci de m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir initiée à l'univers du code et de R®, me faisant découvrir un petit côté geek pas totalement assumé. Merci de m'avoir orientée vers ce sujet qui m'a beaucoup intéressée, pour votre grande disponibilité, vos relectures, vos remarques et précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail. Merci pour votre pédagogie qui me donne envie d'en apprendre un peu plus chaque jour. Vous avez contribué à enrichir grandement mon internat.

A mes parents,

Merci est un mot trop court pour exprimer toute la gratitude que je vous porte. Merci de m'avoir soutenue dans mes études dès le 1^{er} jour où j'ai fait ce choix. Merci également pour ce que vous m'avez transmis et tout ce que vous m'avez appris. Merci d'avoir toujours cru en moi, sans vous, je ne serais pas celle que je suis. Je vous suis éternellement reconnaissante.

A ma sœur Mathilde, Sylvain & Paul,

Merci pour votre présence et votre soutien. Merci d'avoir été là pour tous les bons comme les mauvais moments et merci de m'avoir choisie pour être la marraine de **Paul**.

Merci à toi ma sœur, de me supporter depuis toujours, et d'être un si bel exemple à suivre.

A ma Marraine Sylvie,

Je te remercie d'avoir éveillé en moi cette envie et ce choix pour mes études. Merci pour ta présence et tous les moments passés ensemble. Merci d'être pour moi comme une deuxième maman.

A mes grands-parents,

Merci pour l'amour que vous avez toujours communiqué, pour votre patience et vos connaissances, et tous les bons moments passés chez vous. Merci **Mamie Bleue** pour ta générosité sans limite, et ton soutien. J'espère te rendre fière avec ce travail.

A ma famille,

Merci à ma très grande famille de m'avoir appris le sens du partage.

Aux filles de pharmacie, (par ordre alphabétique)

Merci à Astrid, Aude, Juliette, Marie-Charlotte, Marine, Marion, Marion & Mathilde pour ces belles années de pharmacie, tous nos TP, toutes ces heures à travailler, toutes nos soirées, nos sorties, et nos fous rires !

Aux Fouf' : Laure, Laureen, Anne-Sophie, Amayelle & Claire, (par ordre de rencontre)

Il y a des moments que l'on ne pourrait jamais prédire, et je n'aurais jamais imaginé qu'Amiens fut un si bon choix de stage. Ces 5 années d'internat resteront gravées dans ma mémoire grâce à nos soirées thés, à nos week-ends et nos vacances, à nos danses endiablées, et nos heures de préparation en soirée ! Merci pour votre soutien inconditionnel, merci pour la force que vous avez su m'insuffler. Merci pour tous nos fous rires à en pleurer, pour toutes mes larmes à s'en marrer. Vous êtes ma *puissance*, et vous savez que pour toujours : « *I like me better when I'm with you* ».

A ma coloc, ma triloc puis ma quaterloc,

Je vous remercie de m'avoir permise de sourire chaque jour durant ce confinement, ce balcon restera sacré.

A la team FWA,

Merci de m'obliger chaque jour à donner le meilleur de moi-même et à repousser mes limites, vous êtes une très belle découverte et ma meilleure évasion quand le travail me met sous pression.

A toute l'équipe du CERIM,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, votre formation, vos conseils, votre écoute et votre patience. C'est un plaisir de venir travailler chaque jour, vous formez une belle équipe joyeuse et pédagogique.

Merci **Monsieur Chazard** de m'avoir accueillie au CERIM. Merci **Laurine**, d'avoir validé ma candidature, de m'avoir aidée et d'être un si bel exemple de réussite dans notre parcours. Merci **Antoine**, d'avoir débuté et persisté pour me former à R®, de m'avoir appris à réfléchir de la bonne manière. Merci **Michaël** d'avoir stimulé mon intérêt pour les statistiques et pour LaTeX. Merci **Julien** d'avoir grandement amélioré la fonctionnalité et les performances de mon script, merci pour toutes ces heures passées à régler mes problèmes divers et variés. Et enfin, merci **Mélanie** de toujours m'aider pour toutes mes démarches, et toutes mes questions.

Merci à mes deux relecteurs **Amayelle** et **Laurine**,

Je vous remercie pour votre temps et votre relecture, pour vos remarques et vos conseils qui m'ont permis d'améliorer ce manuscrit.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	10
LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES ANNEXES	17
LISTES DES TABLEAUX	17
LISTES DES FIGURES	17
INTRODUCTION	18
I. CONTEXTE DE L'ETUDE	18
II. LES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES (MPI)	18
A. DEFINITION.....	18
B. CONSEQUENCES DES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES.....	19
C. REFERENTIELS	19
III. OUTILS UTILISES POUR REDUIRE LES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES CHEZ LES SUJETS AGES	20
A. PROCEDURES D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE	20
B. DEMONSTRATION DE L'EFFICACITE.....	20
IV. OPTIMISATION THERAPEUTIQUE CHEZ LES SUJETS AGES FRAGILES DANS L'EXPERIMENTATION « PARCOURS SANTE DES AINES (PAERPA) »	21
A. GENERALITES SUR PAERPA	21
B. LE PLAN PERSONNALISE DE SANTE : PPS	21
V. ÉVALUATION DE L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE CHEZ LES SUJETS AGES VIA LES DONNEES DU SYSTEME NATIONAL DE SANTE (SNDS)	22
VI. HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	23
METHODES	24
I. DESIGN DE L'ETUDE	24
II. INTERVENTION AU COURS DE L'EXPERIMENTATION PAERPA (PARTIE PROSPECTIVE)	24
A. CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTS.....	25
B. CRITERES DE NON INCLUSION DES PATIENTS	25

III. SOURCES DES DONNEES	25
A. PROSPECTIVES (CH GENERAL).....	25
B. RETROSPECTIVES (DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES DU SNDS)	26
IV. EXTRACTION DES DONNEES	26
A. PROSPECTIVES (CH GENERAL).....	26
B. RETROSPECTIVES (SNDS).....	27
V. CONSTITUTION DES GROUPES INTERVENTION ET CONTROLE	28
A. CONSTITUTION DU GROUPE INTERVENTION	28
B. CONSTITUTION D'UNE POPULATION CONTROLE.....	28
VI. OUTCOMES (CRITERES DE JUGEMENT)	29
VII. ANALYSE STATISTIQUE.....	29
A. ANALYSES DESCRIPTIVES	29
B. COMPARAISON DES GROUPES INTERVENTION ET CONTROLE	29
C. COMPARAISON DES PRESCRIPTIONS D'ENTREE ET DE SORTIE POUR LE GROUPE INTERVENTION.....	30
RESULTATS	31
I. RECRUTEMENTS DES PARTICIPANTS.....	31
II. COMPARAISON DES GROUPES INTERVENTION ET CONTROLE	32
A. CARACTERISTIQUES DES PPS-OT.....	32
B. CRITERES DE JUGEMENT	34
III. ANALYSE DES DIFFERENCES ENTRE RECOMMANDATIONS ET PRESCRIPTIONS	
REELLEMENT FACTUREES	36
A. DETECTION DES MPI SELON LAROCHE ET STOPP	36
B. MPI DANS LES RECOMMANDATIONS A LA SORTIE SELON LAROCHE ET STOPP.....	37
DISCUSSION.....	38
I. RESULTATS PRINCIPAUX	38
II. OPTIMISATION THERAPEUTIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES ET LA VIE	
REELLE	38
A. MPI.....	38
B. IMPLICATION PRATIQUE DES RESULTATS.....	39

C. DECES ET RE-HOSPITALISATION	40
III. UTILISATION DES DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES	40
IV. FORCES DE L'ETUDE	42
V. LIMITES DE L'ETUDE	42
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	52
AUTORISATION DE SOUTENANCE	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ARAI	Antagonistes des récepteurs AT de l'angiotensine 2
ARS	Agence régionale de santé
ATC	Anatomique, thérapeutique, chimique
BMO	Bilan médicamenteux optimisé
CDM	Modèle des données commun (<i>Common Data Model</i>)
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CH	Centre hospitalier
CIM10	Classification internationale des maladies : 10 ^{ème} révision
CIP	Code identifiant de présentation
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIM	Effet indésirable médicamenteux
EMIR	Effets indésirables des médicaments : incidence et risque
HAS	Haute autorité de santé
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INDS	Institut national des données de santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MPI	Médicaments potentiellement inappropriés
OMOP	Observational medical outcomes partnership
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAERPA	Personnes âgées en risque de perte d'autonomie
PMSI	Programme de médicalisation du système d'information
PPS	Plan personnalisé de santé
SADM	Système d'aide à la décision médicale (<i>CDSS</i>)
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SSR	Soins de suite et de réadaptation
START	Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Pilotage partenarial PAERPA	52
Annexe 2 : Les étapes clés de l'expérimentation PAERPA	52
Annexe 3 : Territoire Valenciennois-Quercitain pour le PAERPA.....	53
Annexe 4 : Schéma d'appariement des 2 groupes en 2 étapes	54
Annexe 5 : Schématisation des comparaisons des MPI à Denain	55

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des PPS-OT dans les 2 groupes.....	33
Tableau II : Description des variables dans les deux groupes.....	35
Tableau III : Comparaison des MPI avant - après d'après la liste de Laroche et les critères STOPP	36
Tableau IV : Les 5 MPI les plus fréquents d'après la liste de Laroche	37
Tableau V : Les 5 critères STOPP les plus fréquents	37

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Flow-chart de l'appariement entre les données du CH de Denain et celles du SNDS	31
--	----

INTRODUCTION

I. Contexte de l'étude

La proportion de sujets âgés ne cesse d'augmenter en France. D'après les prévisions de l'Insee, les plus de 65 ans représenteront presque 1 personne sur 3 en 2070 [1]. De plus, ce sont les sujets âgés c'est-à-dire de plus de 65 ans qui sont les plus consommateurs de médicaments. En effet, 50% des plus de 80 ans ont plus de 7 médicaments différents sur leur prescription [2]. Les chiffres de consommation médicamenteuse rapportés par la sécurité sociale précisent que les plus de 70 ans génèrent 4% de la consommation totale de médicaments en France ces dernières années [3]. La polypathologie et la polymédication sont fréquentes et à l'origine de nombreux événements iatrogènes chez le sujet âgé [4,5]. Les coûts humain (perte de qualité de vie, risque vital) et financier ont fait de la iatrogénie un problème de santé publique majeur, source de plusieurs décrets et plans nationaux.

II. Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI)

A. Définition

Les médicaments potentiellement inappropriés sont définis comme des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable, ou alors dont une alternative thérapeutique plus favorable existe [6,7]. Trois items ont été retenus par consensus d'experts pour qualifier une prescription médicamenteuse d'inappropriée : les médicaments, les interactions maladie/médicament et les interactions médicament/médicament.

Au sein des prescriptions potentiellement inappropriées, il y a [8–10] :

- *L'overuse*, qui caractérise : la prescription d'un médicament dont le bénéfice est incertain (service médical rendu insuffisant) ou non évalué ; la prescription d'un médicament en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus) ; le surdosage ; ou une durée de traitement trop longue ;
- *L'underuse*, qui correspond : à l'absence de prescription d'un médicament efficace en présence d'une indication ; le sous-dosage ; et l'inobservance ;
- *Le misuse*, observé lorsque le risque est supérieur au bénéfice, en cas d'interaction potentielle entre plusieurs médicaments, ou entre les médicaments et la pathologie.

B. Conséquences des prescriptions potentiellement inappropriées

La prescription de MPI augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM) et peut favoriser la survenue de chute, épisodes confusionnels, et augmente le risque de mortalité [11–13]. Les EIM sont responsables de 0,5 à 2% des consultations en médecine ambulatoire et sont impliqués dans 4 à 10% des admissions à l'hôpital [14]. Cette iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est une des principales causes d'hospitalisation évitable [15,16]. En France, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) objective une incidence d'hospitalisations liées aux EIM de 3,6% dont la moitié serait évitable ou potentiellement évitable [17]. Elle représente plus de 10% des hospitalisations pour les sujets de plus de 65 ans et près de 20% pour les patients de plus de 80 ans [18]. Les patients ayant au moins un MPI d'après les critères de Beers (version 2012) présentent une augmentation significative de la durée d'hospitalisation (7,99 vs. 5,32 jours, *p-value* < 0.001) [19]. De plus, les personnes âgées fragiles ayant des comorbidités multiples ont plus de probabilité de prendre un MPI [20]. A cela s'ajoute le coût économique estimé par l'étude de *Heider et al.* où un MPI engendrerait un surcoût annuel de 137 euros pour les plus de 65 ans [21]. L'étude réalisée en Irlande par *Cahir et al.* indiquait que les prescriptions de MPI chez les plus de 70 ans représentaient 9% des dépenses globales de pharmacie [22].

C. Référentiels

Plusieurs listes de MPI ont été développées afin de limiter les risques iatrogènes. Les critères de Beers développés en 1991 et mis à jour en 2019 sont les plus appliqués à l'étranger [23]. La liste de Laroche a été créée en 2007 pour s'adapter aux médicaments utilisés en France [24]. En 2008, *Gallagher et al.* ont élaboré un nouvel outil explicite de dépistage des MPI : les critères STOPP/START puis ils ont été adaptés à la langue française en 2015 [25,26]. Ces critères STOPP/START ont été implémentés dans des logiciels informatiques et testés dans deux essais multicentriques SENATOR et OPERAM [27]. Dans l'essai SENATOR, il apparaît que 73,6% des recommandations basées sur les critères STOPP/START sont classées comme cliniquement pertinentes [28].

Il existe différentes approches pour diminuer les MPI telles que la pharmacie clinique ou la révision de la médication. Ces différents types d'optimisation de la prescription ont été étudiés dans des essais cliniques randomisés [29–31].

III. Outils utilisés pour réduire les prescriptions potentiellement inappropriées chez les sujets âgés

A. Procédures d'optimisation thérapeutique

Elles se basent sur la conciliation médicamenteuse d'entrée ou à un temps donné en ambulatoire [32]. Puis différentes actions peuvent être mises en place, allant de la conciliation médicamenteuse de sortie (clarification des changements de traitement à la sortie d'hospitalisation) à l'intervention de révision médicamenteuse multifacette [29] (incluant la réévaluation experte du médicament, l'implication du patient, l'éducation thérapeutique, etc.). Ces procédures se basent essentiellement sur les référentiels cités *ci-dessus*.

B. Démonstration de l'efficacité

L'efficacité des mesures d'optimisation thérapeutique sur la réduction du taux de prescriptions potentiellement inappropriées et sur le risque de survenue d'effets indésirables a été largement étudiée [30,33,34].

Cependant, il est bien connu que les patients recrutés dans les essais randomisés et les conditions de soins dans ces essais ne représentent pas forcément la vie réelle et la pratique quotidienne [35]. Les sujets âgés ont souvent été exclus des essais cliniques, et les plus fragiles restent rarement inclus [36,37].

Des projets multicentriques européens d'optimisation thérapeutique chez le sujet âgé, SENATOR et OPERAM, ont été mis en place et avaient pour objectif de concevoir des logiciels d'identification des prescriptions potentiellement inappropriées en incluant les critères STOPP/START [38,39]. Ces deux projets étaient des essais cliniques randomisés qui incluaient des sujets âgés multimorbides.

Mais les moyens alloués aux essais cliniques permettent un investissement en personnel et en aide au suivi qui fait souvent défaut en vie réelle. Une évaluation de procédures d'optimisation thérapeutique en vie réelle auprès des patients les plus fragiles reste nécessaire.

IV. Optimisation thérapeutique chez les sujets âgés fragiles dans l'expérimentation « Parcours santé des aînés (PAERPA) »

A. Généralités sur PAERPA

Le projet national « Parcours santé des aînés » (*Personnes Âgées En Risque de Perte d'Autonomie* PAERPA) a été mis en place en 2014 pour optimiser le parcours de soins des sujets âgés de plus de 75 ans [40]. Il s'inscrit dans une démarche de soins intégrés, dans le but d'améliorer la prise en charge des personnes âgées fragiles polyopathologiques. En effet, cette population est sujette à des hospitalisations inappropriées, voire à une institutionnalisation prématurée. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les soins intégrés comme la gestion et la prestation de services sanitaires de qualité et sûrs, permettant à la population de bénéficier d'un ensemble de services aux différents niveaux et sur les différents lieux de soins dans le cadre du système de santé [41].

Cette expérimentation, de type recherche-action, est portée par les Agences Régionales de Santé (ARS). Dans les Hauts-de-France, l'intervention inclut un acte de révision de la médication.

B. Le plan personnalisé de santé : PPS

La Haute Autorité de santé (HAS) a élaboré un modèle de plan personnalisé de santé (PPS), à la demande du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, dans le cadre de la mise en œuvre des expérimentations PAERPA [42] (**Annexe 1**). Le PPS est un document formalisé pour la personne âgée de 75 ans ou plus qui centralise les données liées au dépistage, à l'évaluation et aux mesures préventives et correctrices (**Annexe 2**). Le PPS s'inscrit dans une séquence « repérage – évaluation – planification – suivi – révision » [43].

Dans les Hauts-de-France, un PPS particulier, centré sur l'optimisation thérapeutique, a été mis en place avec le soutien de l'ARS au sein d'un centre hospitalier général sur le territoire du Valenciennois-Quercitain. Ce PPS d'optimisation thérapeutique (PPS-OT) a été initié en milieu hospitalier par une équipe mobile associant un gériatre et un pharmacien. L'équipe mobile faisait ses recommandations d'optimisation thérapeutique au médecin hospitalier en charge du patient. Les recommandations étaient ensuite mises en place en ville sous la forme d'un PPS-OT grâce au médecin

traitant et au pharmacien d'officine, la coordination étant assurée par un *care coordinator*.

V. Évaluation de l'optimisation thérapeutique chez les sujets âgés via les données du système national de santé (SNDS)

L'évaluation des procédures d'optimisation thérapeutique nécessite théoriquement le recueil de nombreuses informations, notamment les prescriptions médicamenteuses itératives faisant suite à l'intervention. Ce recueil est difficile et chronophage, en particulier chez les sujets âgés fragiles présentant une polymédication. Dans le cadre d'essais cliniques randomisés, il est réalisé par des moyens humains dédiés à la recherche. En cas d'évaluation en vie réelle, ce suivi est rarement réalisable, limitant les possibilités d'évaluation [44].

L'expérimentation PAERPA avait anticipé ce point dès sa conception au niveau national. Il était ainsi prévu d'emblée que le projet serait évalué via les données numérisées de santé, notamment les données médico-administratives de facturation contenues dans le SNDS. Cette approche offre une opportunité unique de vérifier si ces données permettent d'évaluer une procédure d'optimisation thérapeutique mise en place en vie réelle de manière structurée.

En effet, la mise à disposition de données massives en santé (« Big Data ») a pour finalité de favoriser les études, recherches ou évaluations présentant un caractère d'intérêt public et contribuant à l'une des finalités suivantes [45–47] :

- L'information sur la santé ;
- La mise en œuvre des politiques de santé ;
- La connaissance des dépenses de santé ;
- L'information des professionnels et des établissements sur leurs activités ;
- L'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale ;
- La surveillance, la veille et la sécurité sanitaire.

Ces bases de données associées à des approches statistiques innovantes permettent de se rapprocher d'un essai randomisé à partir de données observationnelles, contournant de manière efficace les obstacles majeurs d'inclusion des patients âgés fragiles dans les essais cliniques et les biais liés à ces études [48].

VI. Hypothèses et objectifs de l'étude

Les deux hypothèses de ce travail sont les suivantes :

1. Une procédure d'optimisation thérapeutique, mise en place en vie réelle dans un centre hospitalier général non expert et se basant sur une équipe mobile, devrait permettre de diminuer les MPI chez les sujets âgés fragiles
2. Les données médico-administratives issues du SNDS devraient permettre d'évaluer l'efficacité de l'intervention via les données de facturation des médicaments

Les deux objectifs afférents à ces hypothèses sont donc les suivants :

1. Objectif principal : évaluer l'effet de l'action d'optimisation thérapeutique mise en place dans l'expérimentation PAERPA dans le Valenciennois-Quercitain en termes de MPI chez les sujets âgés fragiles.
2. Objectif secondaire : vérifier que les données du SNDS permettent d'évaluer une intervention d'optimisation thérapeutique.

METHODES

I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude ambispective (associant une part prospective et une part rétrospective) qui a été menée sur une durée de 3 ans au sein du centre hospitalier (CH) de Denain, un hôpital général du nord de la France. Cette étude s'inscrit dans l'expérimentation PAERPA qui s'est déroulée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018 et qui a été portée par les ARS [49].

- La partie prospective concerne la mise en place de l'intervention sous la tutelle de l'ARS Hauts-de-France, en lien avec le Ministère de la santé, permettant une optimisation thérapeutique par une équipe mobile dans le CH concerné.
- La partie rétrospective concerne l'identification et l'analyse des interventions via les données du SNDS.

II. Intervention au cours de l'expérimentation PAERPA (partie prospective)

L'expérimentation PAERPA permettait de proposer un acte innovant d'optimisation thérapeutique réalisé par une équipe mobile associant gériatre et pharmacien, et poursuivi à domicile avec les professionnels de santé. Cet acte étant innovant, les patients et les professionnels de santé libéraux devaient donner leur accord pour sa réalisation.

❖ Mise en place du PPS-OT

Lorsqu'un patient arrivait aux urgences et qu'il était éligible aux critères d'inclusion, l'équipe mobile recueillait son consentement et réalisait une conciliation et révision médicamenteuse ainsi qu'une évaluation gériatrique. A sa sortie d'hospitalisation, de nouvelles recommandations pour la suite du traitement étaient proposées au médecin hospitalier responsable de la prise en charge de ce patient et étaient ensuite transmises au médecin traitant et à la pharmacie d'officine pour qu'ils puissent mettre en place ces recommandations en ambulatoire. Les professionnels de santé qui coordonnaient leur action dans le cadre du PPS-OT étaient rémunérés.

A. Critères d'inclusion des patients

Pour être éligible à l'acte innovant d'optimisation thérapeutique (PPS-OT), le patient devait répondre à des critères définis par l'HAS :

- Être âgé de 75 ans ou plus,
- Être hospitalisé au CH de Denain (où œuvrait l'équipe mobile),
- Résider sur le territoire du Valenciennois-Quercitain (**Annexe 3**),
- Être autonome mais en état de fragilité [50] , et
- Avoir au moins trois pathologies et/ou être sous diurétique et/ou être sous anticoagulant oral.

B. Critères de non inclusion des patients

Les critères de non inclusion, c'est-à-dire d'impossibilité à réaliser l'acte innovant d'optimisation thérapeutique, étaient les suivants :

- Refus du patient,
- Refus de participation du médecin traitant et/ou du pharmacien de ville,
- Retour à domicile après un passage aux urgences sans hospitalisation,
- Impossibilité de réaliser l'intervention dans les délais impartis,
- Transfert dans un autre établissement de soins (autre que le CH de Denain),
- Les patients vivant en EHPAD,
- Les patients sous tutelle ou sous curatelle.

III. Sources des données

A. Prospectives (CH général)

L'équipe mobile a collecté les données suivantes : date d'entrée et de sortie d'hospitalisation, année de naissance et sexe du patient. L'information quant à la facturation du PPS-OT (signifiant sa mise en place en ambulatoire) était fournie à l'équipe mobile via une plateforme de coordination propre au projet PAERPA. Tous les médicaments étaient codés par classe ATC5 (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) [51].

B. Rétrospectives (données médico-administratives du SNDS)

Dans la région Hauts-de-France, l'ARS Hauts-de-France est responsable de l'accord CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) lié à l'extraction et l'utilisation des données issues du SNDS dans ce cadre [52]. Le décret n°2013-1090 a été établi pour permettre la transmission d'informations entre professionnels de santé participant à l'expérimentation PAERPA [53]. Les données du SNDS sont mises à disposition par l'Institut National des Données de Santé (INDS). Le SNDS est basé sur les trois sources de données suivantes [47,54,55] :

- (1) le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) [56], qui contient des données sur les soins ambulatoires, y compris toutes les livraisons de médicaments en ambulatoire, et les consultations médicales,
- (2) le Programme de médicalisation du système d'information (PMSI) qui contient les données relatives aux séjours dans tous les hôpitaux publics et privés [57], et
- (3) le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Ces trois bases de données sont reliées entre elles au niveau national dans le SNDS.

IV. Extraction des données

A. Prospectives (CH général)

Les informations concernant l'année de naissance, le sexe, les dates d'entrée et de sorties ont été extraites pour un appariement probabiliste avec le SNDS (voir *paragraphe V*). Deux listes de médicaments ont été établies pour évaluer l'efficacité des recommandations de l'équipe mobile : ceux identifiés lors de la conciliation médicamenteuse d'entrée et ceux identifiés dans les recommandations de traitement à la sortie. Ces données ont été déclarées à la CNIL par le CH de Denain.

B. Rétrospectives (SNDS)

L'extraction des données du SNDS a été effectuée par l'ARS et contient un ensemble de données réparties dans plusieurs tables :

- Les extractions du SNIIRAM contiennent les délivrances de médicaments qui permettent de déterminer les MPI. Les médicaments sont codés par classe ATC5 grâce au code identifiant de présentation (CIP) qui sert à la facturation. En effet, chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique (substance active, dose et conditionnement) a un code CIP spécifique [58].
- Les extractions du PMSI contiennent les séjours hospitaliers rangés dans la table Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) ainsi que les séjours de Soins de Suite et de Réadaptations (SSR) qui permettent de déterminer le nombre d'hospitalisations. Les informations sur les diagnostics d'hospitalisation sont également contenues dans cette table. Ils sont codés selon la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM-10) [59]. Un diagnostic principal et jusqu'à 15 diagnostics secondaires, ou « associés » peuvent être codés.
- Les extractions du CépIDC contiennent les données liées au décès du patient.

Le modèle de données commun OMOP (CDM – OMOP : Observational medical outcomes partnership) propose une structuration unique des données qui a pour objectif l'interopérabilité entre les différentes bases d'analyses en santé, qu'elles soient cliniques ou médico-administratives. Afin de faciliter l'utilisation des données issues du SNDS, nos données ont donc été mises au format CDM-OMOP par des membres de notre unité de recherche (METRICS) [60].

Les conciliations médicamenteuses ont été basées sur les données de facturation présentes dans le SNDS ; ainsi tous les traitements délivrés dans les 90 jours avant l'hospitalisation ont été récupérés [61]. Lorsqu'un patient refuse une délivrance de traitement due à une potentielle réserve à son domicile ou si un traitement est noté en « si besoin », alors le traitement est absent des données de facturations.

Les patients pour lesquels aucun traitement n'était retrouvé dans les données du SNDS étaient exclus de l'étude. En effet, sans ces informations le critère de jugement principal ne peut être évalué.

V. Constitution des groupes intervention et contrôle

A. Constitution du groupe intervention

Le séjour à l'origine du PPS-OT est le séjour de référence pour le patient. C'est donc à partir de ce séjour que l'on détermine les hospitalisations antérieures et les traitements facturés.

Les séjours de référence étaient fournis par les données prospectives, issues du CH général. Les individus correspondants, ainsi que le séjour de référence, ont été identifiés dans les données rétrospectives (SNDS) via un appariement probabiliste. Cet appariement entre les données du CH de Denain et celles du SNDS se base sur 4 critères : le sexe, l'année de naissance, la date d'entrée et la date de sortie d'hospitalisation du patient [62]. Tous les patients ainsi identifiés au sein du SNDS constituent le groupe intervention.

B. Constitution d'une population contrôle

L'expérimentation PAERPA ne comprenait pas de groupe contrôle car il ne s'agissait pas d'un essai randomisé. Une population contrôle a été créée à partir des données du SNDS en appariant chaque individu de la population intervention à un contrôle issu des patients hospitalisés dans un autre centre hospitalier que le centre hospitalier d'intervention.

Cet appariement est réalisé en deux étapes (détaillé en **Annexe 4**) :

- Étape 1 - Un premier appariement se fait sur 4 critères : année de naissance, sexe, semestre d'initiation de l'intervention (8 semestres de 2015 à 2018), comorbidités (déterminées grâce à l'index de Charlson [63]).
- Étape 2 - Parmi l'ensemble des paires potentielles identifiées durant l'étape 1, le nombre de lignes de traitement et le nombre d'hospitalisation dans l'année antérieure sont utilisés pour identifier la correspondance la plus proche possible du patient d'intérêt.

VI. Outcomes (critères de jugement)

Le critère de jugement principal de l'efficacité de l'optimisation thérapeutique était le nombre de MPI.

(1) : Comparaison des groupes intervention et contrôle en termes de :

- MPI selon la liste de Laroche codés grâce à la liste de HAS [24,64] et selon les critères STOPP codés grâce à l'étude de *Huibers & al.* [65]
- Nombre de ré-hospitalisations dans les 30 jours suivant le séjour d'intérêt
- Taux de décès dans les 30 jours après le séjour d'initiation
- La durée moyenne d'hospitalisation

Le choix de ces critères s'explique par le fait que la présence de MPI a tendance à augmenter la fréquence de survenue de ces variables [66].

(2) : Comparaison des prescriptions d'entrée et de sortie récupérées par l'équipe mobile (**Annexe 5**) et mise en relation avec les données du SNDS afin d'analyser la présence de potentielles différences entre les recommandations et les prescriptions réellement facturées.

VII. Analyse statistique

A. Analyses descriptives

Des analyses descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques de nos différentes populations. Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre et la fréquence [n,(%)], les variables quantitatives continues par la moyenne et l'écart-type (*standard deviation sd*) et les variables quantitatives discrètes par la médiane et l'intervalle interquartile.

B. Comparaison des groupes intervention et contrôle

La comparaison entre les groupes intervention et contrôle a été réalisée via le test de McNemar pour les variables binaires (ex : présence d'au moins un MPI selon la liste de Laroche), via le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives discrètes (ex : médiane de distribution du nombre de MPI selon les critères STOPP) et via un test de Student pour les variables quantitatives continues (ex : âge).

Pour tous ces tests, toutes les conditions d'application ont été vérifiées (ex : normalité des variables pour la loi de Student grâce au test de Shapiro-Wilk).

C. Comparaison des prescriptions d'entrée et de sortie pour le groupe intervention

Le test de McNemar, qui permet de comparer deux échantillons appariés dont les valeurs sont binaires, est appliqué pour la comparaison en termes de MPI des conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie réalisées par l'équipe mobile. Les données de facturation qui permettent de reconstituer les délivrances effectuées en pharmacie sont également comparées.

Les 5 MPI les plus fréquemment prescrits selon la liste de Laroche et donc présents sur les conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie sont ensuite répertoriés. Les 5 critères STOPP les plus fréquemment présents sur les prescriptions sont également listés.

L'ensemble des analyses a été réalisé grâce au langage R, au logiciel RStudio® version 1.1.463 et grâce au package *compareGroups* [67–69].

Tous les tests ont été réalisés avec un seuil de significativité à 5%.

RESULTATS

I. Recrutements des participants

Le CH général a instauré 328 PPS-OT entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018. Parmi ces 328 PPS-OT initiés, 289 patients n'ont eu qu'une seule intervention (88,1%), 16 patients ont eu 2 interventions (4,9%) ; 1 patient a eu 3 interventions (3,1%) et 1 patient a eu 4 interventions (3,1%) sur la période donnée (**Figure 1**).

Le croisement avec la base de données du SNDS a permis d'identifier 309 PPS-OT (94,2%) ce qui correspond à 289 patients. Parmi ces 309 PPS-OT, 291 ont un traitement facturé dans les 90 jours avant et après leur séjour.

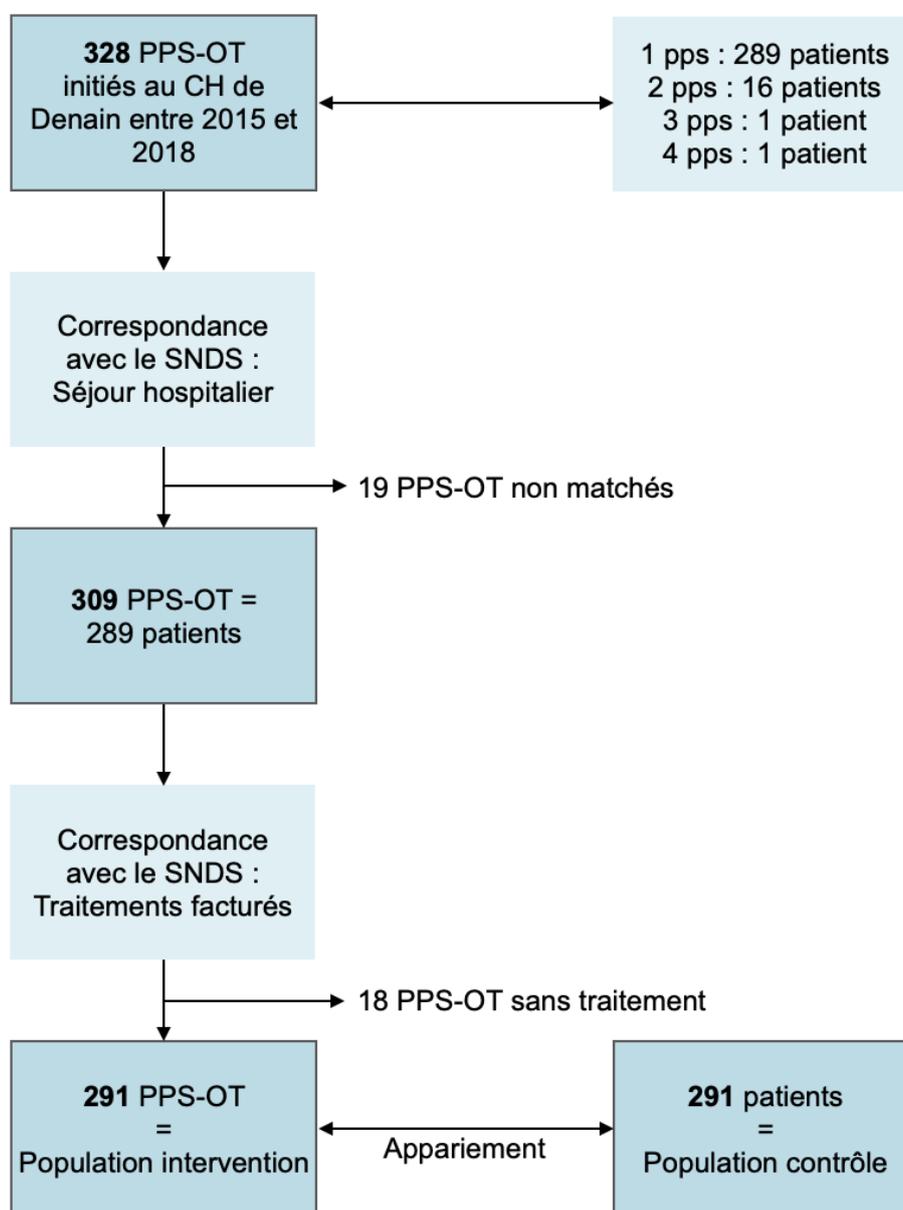


Figure 1 : Flow-chart de l'appariement entre les données du CH de Denain et celles du SNDS

II. Comparaison des groupes intervention et contrôle

A. Caractéristiques des PPS-OT

Les caractéristiques des patients de la population intervention et de la population contrôle sont détaillées dans le **Tableau I**. Tous les PPS-OT de la population intervention ont été appariés avec un patient de la population contrôle (N=291).

Aucun des critères utilisés pour appairer les deux populations ne montre de différence significative.

La population correspond à une population âgée, de prédominance féminine, polypathologique (près de 50% des PPS-OT ont un score de Charlson ≥ 3) et exposée à une polymédication importante (i.e : plus de 10 médicaments sur 90 jours).

Tableau I : Caractéristiques des PPS-OT dans les 2 groupes

Caractéristiques des participants	Population intervention (n=291)	Population contrôle (n=291)	P-value
Âge (années) (moyenne ± sd)	83,1 (± 4,6)	82,7 (± 5,1)	0,349
Sexe féminin	190 (65,3%)	190 (65,3%)	1,000
Charlson en classe (n (%)):			1,000
[0,2]	164 (56,4%)	164 (56,4%)	
(2,4]	64 (22,0%)	64 (22,0%)	
(4,6]	34 (11,7%)	34 (11,7%)	
(6,20]	29 (10,0%)	29 (10,0%)	
Nombre d'hospitalisations dans l'année précédente (moyenne ± sd)	0,7 (± 1,2)	0,7 (± 1,2)	1,000
Nombre de médicaments délivrés sur 90 jours (n (%)) :			1,000
[0,5]	9 (3,1%)	9 (3,1%)	
(5,10]	73 (25,1%)	73 (25,1%)	
(10,45]	209 (71,8%)	209 (71,8%)	

Abréviations : sd : standard déviation

B. Critères de jugement

La comparaison des groupes intervention et contrôle montre que la durée moyenne d'hospitalisation est significativement plus longue pour le groupe intervention (8,8 jours vs 7,2 jours, $p\text{-value} = 0,002$) (**Tableau II**).

Le nombre de MPI d'après la liste de Laroche, avant ou après le séjour de référence n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($p\text{-value}_{av} = 0,486$; $p\text{-value}_{ap} = 0,211$). Le nombre médian de critères STOPP présents dans les traitements des populations intervention et contrôle n'est pas significativement différent, que ce soit sur les prescriptions avant hospitalisation ($p\text{-value} = 0,513$) ou sur celles délivrées après le séjour hospitalier ($p\text{-value} = 0,965$).

Le nombre de ré-hospitalisations dans les 30 jours suivants le séjour de référence est significativement différent entre les deux groupes ($p\text{-value} = 0,002$). Les patients du groupe contrôle sont plus souvent ré-hospitalisés.

Dans les 30 jours suivants le séjour de référence, il y a eu 2 décès dans chaque groupe, les deux groupes ne sont donc pas différents en termes de décès ($p\text{-value} = 1,000$).

Tableau II : Description des variables dans les deux groupes

Variable	Population intervention (n=291)	Population contrôle (n=291)	P-value
Durée moyenne d'hospitalisation (en jours)	8,8 (± 5,1)	7,2 (± 7,0)	0,002
MPI – Laroche (n ≥ 1, %)			
<i>Avant</i>	96 (33,0%)	105 (36,1%)	0,486
<i>Après</i>	99 (34,0%)	84 (28,9%)	0,211
MPI – STOPP (médiane, IQR)			
<i>Avant</i>	3 [1 ; 4]	2 [1 ; 4]	0,513
<i>Après</i>	3 [1 ; 4]	3 [1 ; 4]	0,965
Nombre de ré-hospitalisation dans les 30 jours après le séjour de référence			0,002
1	30 (10,3%)	54 (18,6%)	
2	2 (0,7%)	8 (2,8%)	
3	0 (0%)	1 (0,3%)	
4	0 (0%)	1 (0,3%)	
Nombre de décès dans les 30 jours après le séjour de référence	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1,000

Abréviations : IQR : Interquartile Range = Intervalle interquartile

III. Analyse des différences entre recommandations et prescriptions réellement facturées

A. Détection des MPI selon Laroche et STOPP

❖ Données du CH de Denain

A l'admission, 73 conciliations contenaient au moins un MPI selon la liste de Laroche (25,1%). A la sortie d'hospitalisation, le nombre de prescriptions contenant au moins un MPI a baissé de façon significative à 53 ($p\text{-value} < 0,05$). Il n'existe pas de différence significative sur le nombre médian de critères STOPP présents sur les conciliations d'entrée et de sortie ($p\text{-value} = 0,261$) (**Tableau III**).

❖ Données du SNDS

Il n'existe pas de différence significative entre les délivrances de médicaments avant et après hospitalisation récupérées grâce aux données du SNDS, en termes de MPI, qu'ils soient détectés par la liste de Laroche ($p\text{-value} = 0,710$) ou grâce aux critères STOPP ($p\text{-value} = 0,547$).

Tableau III : Comparaison des MPI avant - après d'après la liste de Laroche et les critères STOPP

Variable	Avant	Après	P-value
Données du CH de Denain			
MPI – Laroche ($n \geq 1$, %)	73 (25,1%)	53 (18,2%)	0,007
MPI – STOPP (médiane, IQR)	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	0,261
Données du SNDS			
MPI – Laroche ($n \geq 1$, %)	96 (33,0%)	99 (34,0%)	0,710
MPI – STOPP (médiane, IQR)	3 [1 ; 4]	3 [1 ; 4]	0,547

B. MPI dans les recommandations à la sortie selon Laroche et STOPP

D'après la liste de Laroche, sur les 53 prescriptions de sortie d'hospitalisation contenant au moins un MPI, 5 MPI étaient les plus fréquemment prescrits. La rilménidine représentait 28,3% des MPI, la nicardipine 17,0%, l'hydroxyzine 15,1%, le bromazepam 13,2% et le naftidrofuryl 9,4% (**Tableau IV**).

D'après les critères STOPP, sur les 243 prescriptions de sortie d'hospitalisation contenant au moins un critère, 5 d'entre eux revenaient plus fréquemment. Les 5 critères les plus fréquents parmi les STOPP englobaient les médicaments les plus fréquents selon la liste de Laroche. En effet, la nicardipine entre dans le critère B11 et le bromazepam dans les critères D5 et K (**Tableau V**).

Tableau IV : Les 5 MPI les plus fréquents d'après la liste de Laroche

Médicaments		Prescription de sortie
Libellé	DCI	Nombre de conciliations
Hyperium®	Rilménidine	15 (28,3%)
Loxen LP®	Nicardipine	9 (17,0%)
Atarax®	Hydroxyzine	8 (15,1%)
Lexomil®	Bromazepam	7 (13,2%)
Praxilène®	Naftidrofuryl	5 (9,4%)

Tableau V : Les 5 critères STOPP les plus fréquents

Critères STOPP		Prescription de sortie
Référence	Classe médicamenteuse	Nombre de conciliation
D5	Benzodiazépines	107 (44,0%)
K1	Benzodiazépines	73 (30,0%)
K4	Hypnotiques Z	46 (18,9%)
B11	IEC ou ARAlI	44 (18,1%)
C11	AINS + antiagrégant plaquettaire sans IPP	44 (18,1%)

Abréviations : IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARAlI : Antagonistes des récepteurs AT de l'angiotensine 2, AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens, IPP : inhibiteur de la pompe à protons

DISCUSSION

I. Résultats principaux

Les résultats de notre étude montrent que la mise en place en vie réelle d'une procédure d'optimisation thérapeutique dédiée aux sujets âgés fragiles ne permet pas de diminuer significativement le nombre de MPI. Une diminution significative du nombre d'hospitalisation dans les 30 jours et une augmentation significative de la durée moyenne d'hospitalisation ont été observées dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, sans qu'une relation causale puisse être évoquée. Il existe une différence entre les recommandations faites par l'équipe mobile en termes de MPI et les prescriptions réellement facturées, suggérant que les recommandations ne sont pas toujours transmises ou appliquées.

II. Optimisation thérapeutique dans les essais cliniques randomisés et la vie réelle

A. MPI

De nombreux essais ont démontré que les procédures d'optimisation thérapeutique sont efficaces pour diminuer les MPI ($P < 0.001$) [29]. Une revue systématique de la littérature montre que les interventions de révision de la médication diminuent le taux de MPI (OR = 1,98, IC = [1,16 ; 3,40]) [70]. Des études en vie réelle ont retrouvé une diminution du nombre de MPI avant et après intervention chez des sujets âgés de 65 ans ou plus hospitalisés via une unité de médecine aigue de gériatrie en Espagne [71]. Notre étude ne retrouve pas ces résultats, ce qui interroge la transposabilité des résultats de ces études en pratique courante dans un CH général, chez les sujets âgés fragiles [72].

Une des premières explications peut être liée au fait que l'équipe mobile réalisant l'optimisation n'utilisait pas d'outil standardisé comme les critères STOPP/START de manière systématique. Les études internationales de grande envergure menées chez les sujets âgés multi-morbides s'appuient sur des logiciels basés sur les STOPP/START pour renforcer la standardisation des interventions [38,39]. Ce type d'outils n'était pas disponible lors de l'étude.

Par ailleurs, les formations et les recommandations sur l'optimisation thérapeutique étaient moins courantes en France au début de l'étude qu'elles ne le sont désormais. Par exemple, les recommandations HAS pour la conciliation médicamenteuse ont été publiées en 2017, soit plus de 2 ans après le début de l'étude [61].

Par ailleurs, les recommandations ne semblent pas avoir été toutes mises en application. Le PPS-OT impliquait pourtant que les professionnels de santé libéraux mettent en application les recommandations faites par le CH général. Une explication pourrait être que les médecins hospitaliers n'aient pas suivi les recommandations de l'équipe mobile dans leur courrier et leur prescription de sortie. En effet, les équipes mobiles ont un avis uniquement consultatif sur les prescriptions.

Enfin, il est possible que des patients aient refusé les modifications proposées une fois retournés à domicile. Plusieurs MPI concernent les hypnotiques et les benzodiazépines dont la difficulté de dé-prescription est bien connue [73–75]. C'est d'ailleurs ces deux classes de médicaments qui constituent les critères STOPP les plus fréquemment retrouvés dans notre étude.

B. Implication pratique des résultats

L'ensemble de ces résultats nous semble important car il montre qu'il ne suffit pas de créer une équipe associant un médecin et un pharmacien puis de facturer un acte dédié pour que la révision médicamenteuse produise les mêmes effets que dans les études cliniques, notamment les essais cliniques randomisés et contrôlés. Des actions complémentaires semblent nécessaires pour que cette optimisation thérapeutique soit efficace. La mise en place de formations ciblées ou non sur certains médicaments potentiellement inappropriés [76], d'outils informatiques d'aide à la décision (Système d'aide à la décision médicale = SADM, appelé en anglais CDSS) [77,78], de référentiels [79], d'éducation du patient et du prescripteur, ainsi que le renforcement du lien ville-hôpital a pour but d'optimiser cette prise en charge. L'éducation des prescripteurs passent par le suivi de formations telles que des masters ou des diplômes universitaires (Master 2 : Optimisation thérapeutique). Ces pistes sont étudiées dans de nouvelles interventions innovantes en vie réelle, telles que le projet *Article 51 IATROPREV*, porté par les CH universitaires de Lille et d'Amiens, avec l'aide et le soutien de l'ARS Hauts-de-France.

C. Décès et ré-hospitalisation

Nos résultats ont mis en évidence de manière surprenante une différence significative en termes de ré-hospitalisation entre les groupes intervention et contrôle. La plupart des études randomisées sur la révision de la médication n'ont pas réussi à mettre en évidence une telle différence [70]. L'hypothèse formulée est que la révision de la médication ne pourrait diminuer que les ré-hospitalisations liées aux médicaments (« *drug-related admissions* »), justifiant de faire de cet événement le critère de jugement principal de l'essai clinique OPERAM [38]. Une hypothèse similaire peut être faite pour les décès, mais elle n'est pas testée à notre connaissance en dehors des « *drug-related admissions* » [80]. Bien que les prescriptions potentiellement inappropriées soient évaluées comme un facteur de risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées fragiles, l'équipe de *Cheong & al.* a démontré que l'effet de ce facteur de risque était presque insignifiant lorsqu'il y avait un ajustement sur les comorbidités [81].

Plusieurs explications peuvent être avancées concernant la différence observée en termes de ré-hospitalisation dans notre étude. Tout d'abord, notre étude n'est pas randomisée et le risque que les groupes n'aient pas les mêmes risques en base pour cet événement reste élevé malgré un appariement sur des paramètres tels que le score de Charlson ou les hospitalisations antérieures. De plus, l'intervention comprenait une évaluation gériatrique avec des recommandations faites aux praticiens hospitaliers et aux professionnels de santé libéraux. La population étant une population âgée fragile, il est possible que cette évaluation gériatrique ait pu influencer les résultats en plus de la révision de la médication.

III. Utilisation des données médico-administratives

Une des originalités de notre étude est de se baser sur les données de facturation (*data claims*) pour suivre le parcours des patients et l'effet de l'intervention d'une optimisation thérapeutique. L'utilisation des *data claims* a été étudiée dans d'autres pays tels que la Nouvelle Zélande, aux États-Unis ou encore en Asie [82–85]. Nos méthodes et nos résultats suggèrent qu'une telle approche n'est pas forcément simple et directe. Cette approche permet de ne pas avoir à recueillir des données de suivi, opération souvent fastidieuse et difficile, parfois impossible, chez les sujets âgés fragiles [86,87].

Cependant, les données ne sont pas toujours exhaustives, 18 patients ont été exclus dus à un défaut de données sur leurs ordonnances facturées avant ou après l'hospitalisation. Par ailleurs, l'identification précise des individus ayant bénéficiés de l'intervention demande quelques données sources, des compétences en programmation, et expose au risque de doublons ou de manque d'exactitude. Une possibilité offerte en France plus récemment est de pouvoir appairer directement d'après le numéro de sécurité sociale, cet appariement se faisant uniquement par l'INDS (appariement interdit à toute autre structure pour des raisons de confidentialité). Cet appariement doit être prévu et validé selon des protocoles précis.

De plus, les données recueillies ne sont, à la base, pas destinées à des études cliniques. Il s'agit de données destinées à la facturation, réutilisées à d'autres fins (*data reuse*) [88–90]. Le traitement de ces données demande des compétences propres à l'informatique médicale et aux *data sciences*. En regard, l'apport d'expertise est souvent nécessaire pour interpréter les données. Par exemple, la définition d'un traitement chronique en termes de données médico-administratives n'est pas clairement défini. L'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) parle de polymédication continue pour les médicaments qui sont pris de façon prolongée et régulière [91]. Au final, notre étude confirme que l'approche évaluative via les données massives en santé est prometteuse mais demande des compétences et des moyens à anticiper.

Le suivi d'un parcours patient est un projet intéressant pour évaluer les pratiques de soins en vie réelle à condition que les données médico-administratives soient de bonnes qualités. Durant ces travaux, plusieurs problèmes ont été rencontrés. Les requêtes nécessaires pour extraire les données sont techniques et très chronophages. Une erreur de saisie sur une date, le sexe du patient, son année de naissance ou un séjour mal codé rend l'information non exploitable [92]. Certaines données telles que les syndromes gériatriques étaient absentes des bases de données car elles n'étaient pas précisées dans l'accord CNIL.

IV. Forces de l'étude

Plusieurs points forts liés à la méthodologie de l'étude ressortent. Tout d'abord, l'étude s'est déroulée dans un bassin de vie peu exploité. Les données récupérées par le CH général sont des données de « vie réelle », les données du SNDS ont pu être appariées de manière probabiliste sur des critères précis (dates d'entrée et de sortie), et l'ensemble de la population du bassin de vie était disponible pour la constitution d'un groupe contrôle apparié. Enfin, cette étude incluait des sujets âgés fragiles, quasi-systématiquement exclus des essais cliniques randomisés.

V. Limites de l'étude

Certaines limites doivent cependant être soulignées :

- Étant donné qu'il ne s'agit pas d'un essai contrôle randomisé, un biais de sélection existe et celui-ci ne peut pas être totalement corrigé par l'appariement [93]
- Cette étude a débuté en 2015 lorsque la révision médicamenteuse n'en était qu'à ses débuts en France et dans la région considérée. Les connaissances sur les divers outils ou référentiels étaient moins étendues qu'à l'heure actuelle. Les logiciels d'aide à la décision n'étaient pas disponibles, alors qu'ils sont de plus en plus utilisés de nos jours.
- L'optimisation thérapeutique ne passe pas uniquement par la conciliation médicamenteuse et la révision de la médication, d'autres actions non pharmacologiques sont à développer et à étudier, comme dans l'étude SENATOR [94].
- Cette étude ne porte que sur les personnes âgées fragiles, les résultats obtenus en termes d'optimisation thérapeutique devraient donc être étendus avec prudence à d'autres populations.
- La région de France où s'est déroulée l'étude a un terrain particulier en termes de données socio-économiques, avec une prévalence de MPI significativement plus élevée que sur le reste du territoire [95]. Ce contexte peut avoir eu une influence sur les résultats et il est possible que les résultats auraient été différents dans d'autres régions ou d'autres pays.

CONCLUSION

Notre étude montre que la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé reste complexe malgré tous les outils mis à disposition pour optimiser les prescriptions. La mise en place de la révision médicamenteuse « telle quelle » en vie réelle, sans formation validante en amont, sans logiciel d'aide à la décision, sans outils dédiés, ne semble pas permettre de reproduire les résultats obtenus en essais cliniques randomisés. Les résultats suggèrent un potentiel effet de l'aspect « soins intégrés » du projet sur le risque de ré-hospitalisation à 30 jours.

L'écart entre les résultats de nombreux essais cliniques et nos résultats ouvrent des pistes de réflexion importantes sur le développement des actions pluri-professionnelles et du lien ville-hôpital. A l'ère de la numérisation massive des données de santé et des services de santé, associée à un appel fort à la pluridisciplinarité, il apparaît que des solutions innovantes de diffusion de formations spécifiques et d'outils numériques adaptés et ergonomiques sont nécessaires. L'anticipation de ces besoins sera une des clés de réussite de nombreux projets en cours et à venir sur l'optimisation thérapeutique chez les sujets âgés à grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619 [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
2. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine*. 2016;16(5):465-9.
3. La consommation médicamenteuse en ville chez les personnes âgées. :4.
4. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population. *Drugs & Aging*. 2009;26(12):1039-48.
5. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012;62(605):e821-6.
6. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;61(5-6):453-9.
7. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *2007*;370:12.
8. Vogel T, Lang PO. Iatrogénie chez la personne âgée. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018;57(572):23-5.
9. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
10. Beuscart JB. Révision de l'ordonnance chez les sujets âgés fragiles. 2020;3.
11. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(5):360-72.
12. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(12):1525-33.
13. Frély A, Chazard E, Pansu A, Beuscart J-B, Puisieux F. Impact of acute geriatric care in elderly patients according to the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment criteria in northern France: Impact of geriatric care using STOPP/START. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(2):272-8.
14. Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2009;32(1):79-82.

15. Blain H, Rambourg P, Le Quellec A, Ayach L, Biboulet P, Bismuth M, et al. Bon usage des médicaments chez le sujet âgé. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(10):677-89.
16. O'Mahony D, Cherubini A, Petrovic M. Optimizing Pharmacotherapy in Older Patients. *Drugs & Aging*. 2012;29(6):423-5.
17. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2015;29(1):106-11.
18. Mosnier-Thoumas S, Videau M-N, Lafargue A, Martin-Latry K, Salles N. Intérêt de l'intervention de l'unité d'évaluation gériatrique dans la cité sur la qualité des prescriptions médicamenteuses de la personne âgée : bilan à 1 an. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2019;77(2):136-45.
19. Ozalas SM, Huang V, Brunetti L, Reilly T. Comparison of Two Versions of the Beers Criteria and Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *consult pharm*. 2017;32(12):752-63.
20. Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(12):1633-44.
21. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler J-B, Günster C, et al. The impact of potentially inappropriate medication on the development of health care costs and its moderation by the number of prescribed substances. Results of a retrospective matched cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13(7):e0198004.
22. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;69(5):543-52.
23. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-94.
24. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63(8):725-31.
25. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2015;15(90):323-36.

26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2014;44(2):213-8.
27. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;13(1):15-22.
28. Dalton K, Curtin D, O'Mahony D, Byrne S. Computer-generated STOPP/START recommendations for hospitalised older adults: evaluation of the relationship between clinical relevance and rate of implementation in the SENATOR trial. *Age and Ageing*. 2020;
29. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/START Criteria. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89(6):845-54.
30. Clyne B, Fitzgerald C, Quinlan A, Hardy C, Galvin R, Fahey T, et al. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(6):1210-22.
31. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1889.
32. Nice CRC. SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux. :16.
33. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2008;65(3):303-16. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2007.03071.x>
34. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist GE. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Geriatrics*. 2011;11(1).
35. Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, et al. Quality Standards for Real-World Research. Focus on Observational Database Studies of Comparative Effectiveness. *Annals ATS*. 2014;11(Supplement 2):S99-104.
36. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the Evidence: A Systematic Review of the Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2011;26(7):783-90.

37. Cherubini A, Signore SD, Ouslander J, Semla T, Michel J-P. Fighting Against Age Discrimination in Clinical Trials: AGE DISCRIMINATION IN CLINICAL TRIALS. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(9):1791-6.
38. Adam L, Moutzouri E, Baumgartner C, Loewe AL, Feller M, M'Rabet-Bensalah K, et al. Rationale and design of OPTimising thERapy to prevent Avoidable hospital admissions in Multimorbid older people (OPERAM): a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(6).
39. Abraha I, Cruz-Jentoft A, Soiza RL, O'Mahony D, Cherubini A. Evidence of and recommendations for non-pharmacological interventions for common geriatric conditions: the SENATOR-ONTOP systematic review protocol. *BMJ Open*. 2015;5(1):e007488.
40. Van Bockstael V. Rôle des Agences Régionales de Santé (ARS) dans l'organisation des parcours de soins. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2017;11(1):52-4.
41. OMS | Prestation de services intégrés [Internet]. WHO. World Health Organization; Disponible sur: <https://www.who.int/healthsystems/topics/delivery/fr/>
42. Plan personnalisé de santé (PPS) PAERPA [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638463/fr/plan-personnalise-de-sante-pps-paerpa
43. Mode d'emploi du plan personnalisé de santé (PPS) pour les personnes à risque de perte d'autonomie (PAERPA) [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/pps-version_web_juillet2013.pdf
44. Begaud B, Polton D, von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine. 2017;
45. Bates DW. Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(21):2553.
46. Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
47. Biclet P. Où en est t'on du Big Data en médecine? *Médecine & Droit*. 2018;2018(150):62-7.
48. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in Medicine* [Internet]. 2015;34(28):3661-79. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.6607>

49. Le cahier des charges national PAERPA.pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/system/files/2017-05/Le%20cahier%20des%20charges%20national%20PAERPA_1.pdf
50. HAS. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf
51. Classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/ald_bizone_atc.pdf
52. Bouyer B, Zureik M, Dray-Spira R, Weill A, Coste J. Le Système National des Données de Santé : description et application dans le champ de l'orthopédie. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 2019;105(8):961-6.
53. Décret n° 2013-1090 du 2 décembre 2013 relatif à la transmission d'informations entre les professionnels participant à la prise en charge sanitaire, médico-sociale et sociale des personnes âgées en risque de perte d'autonomie. 2013-1090 déc 2, 2013.
54. Polton D. Les données de santé. *médecine/sciences*. 2018;34(5):449-55.
55. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2017;65:S149-67.
56. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2010;58(4):286-90.
57. Happe A, Drezen E. A visual approach of care pathways from the French nationwide SNDS database – from population to individual records: the ePEPS toolbox. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2018;32(1):81-4.
58. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2016;30(6):616-24.
59. CIM-10 FR 2020 à usage PMSI | Publication ATIH [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2020-usage-pmsi>
60. Lamer A, Depas N, Doutreligne M, Parrot A, Verloop D, Defebvre M-M, et al. Transforming French Electronic Health Records into the Observational Medical Outcome

Partnership's Common Data Model: A Feasibility Study. *Applied Clinical Informatics*. 2020;11(01):013-22.

61. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante

62. de Leotoing L, Blandin P. Comment apparier des données cliniques avec les données du SNDS ? :1.

63. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits*. 2019;12(4):188-97.

64. HAS. Liste des médicaments réévalués et SMR attribué. 2013;22.

65. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ, et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics*. 2019;125:110-7.

66. Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S, et al. Both New and Chronic Potentially Inappropriate Medications Continued at Hospital Discharge Are Associated With Increased Risk of Adverse Events. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(6):1184-92.

67. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. 2005; Disponible sur: <http://www.R-project.org>.

68. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020; Disponible sur: <http://www.rstudio.com/>.

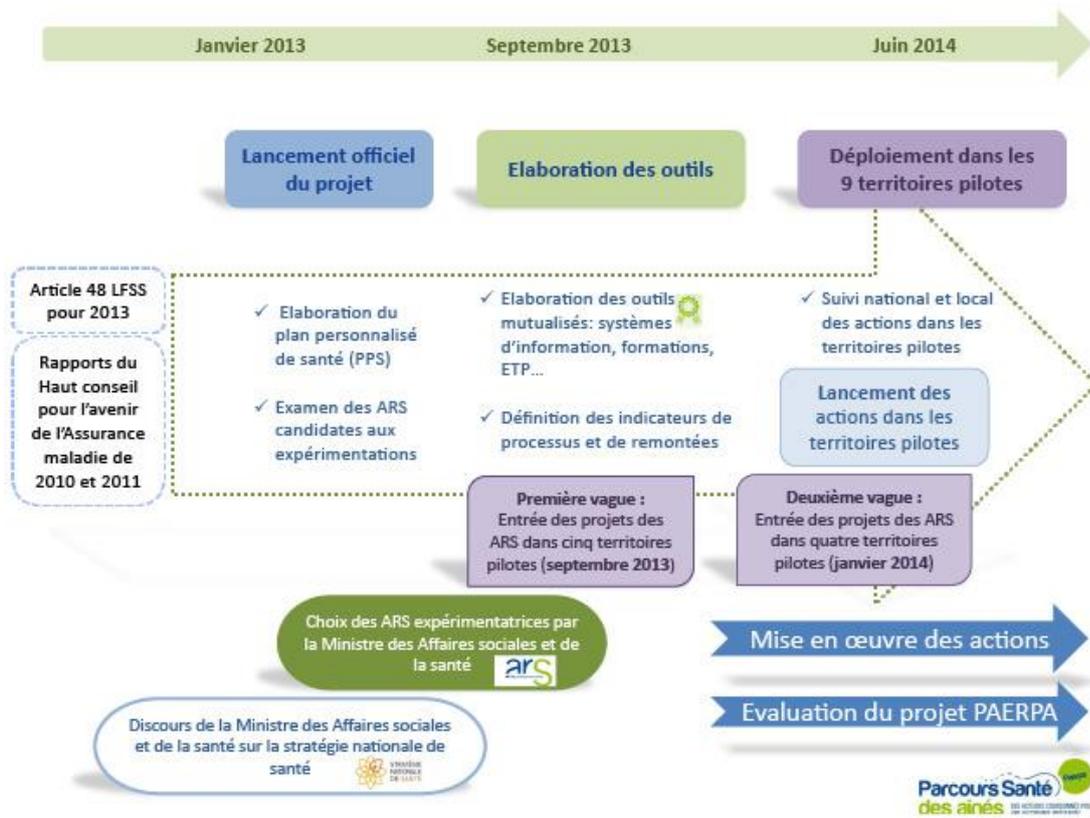
69. compareGroups fonction | R Documentation [Internet]. Disponible sur: <https://www.rdocumentation.org/packages/compareGroups/versions/4.4.4/topics/compareGroups>

70. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(2):158-69.

71. Lozano-Montoya I, Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado-Silveira E, Montero-Errasquin B, Cruz Jentoft AJ. Potentially inappropriate prescribing detected by STOPP–START criteria: are they really inappropriate? *Age and Ageing*. 2015;44(5):861-6.
72. Freedman B, Lip GYH. “Unreal world” or “real world” data in oral anticoagulant treatment of atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(10):587-9.
73. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890-8.
74. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2017;68:55-61.
75. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014;59(3):630-5.
76. Argoullon L, Manciaux M-A, Valance A, Bonneville A. Potentially inappropriate prescribing in elderly patient: analyze before/after hospitalization. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2018;16(2):155-63.
77. Mattison MLP. Preventing Potentially Inappropriate Medication Use in Hospitalized Older Patients With a Computerized Provider Order Entry Warning System. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1331.
78. Monteiro L, Maricoto T, Solha I, Ribeiro-Vaz I, Martins C, Monteiro-Soares M. Reducing Potentially Inappropriate Prescriptions for Older Patients Using Computerized Decision Support Tools: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21(11):e15385.
79. Desnoyer A, Guignard B, Lang P-O, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées en gériatrie : quels outils utiliser pour les détecter ? *La Presse Médicale*. 2016;45(11):957-70.
80. Beuscart J-B, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, et al. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med*. 2018;16.
81. Cheong V-L, Sowter J, Scally A, Hamilton N, Ali A, Silcock J. Medication-related risk factors and its association with repeated hospital admissions in frail elderly: A case control study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2019;16(9):1318-22.
82. Pine M, Jordan HS, Elixhauser A, Fry DE, Hoaglin DC, Jones B, et al. Enhancement of Claims Data to Improve Risk Adjustment of Hospital Mortality. *JAMA*. 2007;297(1):71.

83. Tomlin AM, Reith DM, Woods DJ, Lloyd HS, Smith A, Fountain JS, et al. A Pharmacoepidemiology Database System for Monitoring Risk Due to the Use of Medicines by New Zealand Primary Care Patients. *Drug Safety*. 2017;40(12):1259-77.
84. Koram N, Delgado M, Stark JH, Setoguchi S, Luise C de. Validation studies of claims data in the Asia-Pacific region: A comprehensive review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019;28(2):156-70.
85. Henderson T, Shepherd J, Sundararajan V. Quality of Diagnosis and Procedure Coding in ICD-10 Administrative Data. *Medical Care*. 2006;44(11):1011-9.
86. Maisonneuve H, Babany G. Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? *La Presse Médicale*. 2015;44(6):586-9.
87. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health*. 2007;10(5):326-35.
88. Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform*. 2017;26(1).
89. Safran C. Reuse of clinical data. *Yearb Med Inform*. 2014;9:52-4.
90. Fayyad U, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P. From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases. *AI Magazine*. 1996;17(3):37.
91. Cossec CL, Sermet C, Perronnin CM. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. 2015;8.
92. Ribet C, Coeuret-Pellicer M. L'apport des bases de données médico-administratives. 2012;
93. Goldberg M, Zins M. Études épidémiologiques de cohorte « exposés – non-exposés ». *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement*. 2010;5(3):1-8.
94. Soiza RL, Subbarayan S, Antonio C, Cruz-Jentoft AJ, Petrovic M, Gudmundsson A, et al. The SENATOR project: developing and trialling a novel software engine to optimize medications and nonpharmacological therapy in older people with multimorbidity and polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017;8(3):81-5.
95. Beuscart J-B, Genin M, Dupont C, Verloop D, Duhamel A, Defebvre M-M, et al. Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: a spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. *Age and Ageing*. 2017;

ANNEXES

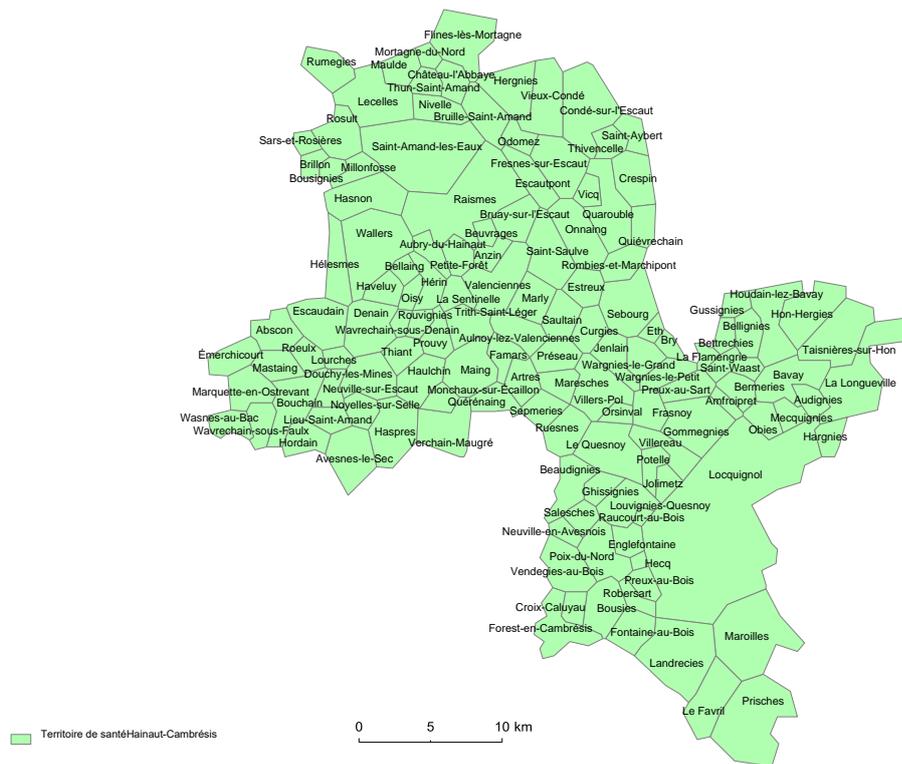


Annexe 1 : Pilotage partenarial PAERPA

Les étapes clés de l'expérimentation



Annexe 2 : Les étapes clés de l'expérimentation PAERPA



Sources : ARS/DSEE/Statistiques/L.Pajon

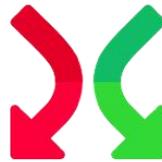
Annexe 3 : Territoire Valenciennois-Quercitain pour le PAERPA

<https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/system/files/2017-05/carte%20PAERPA.pdf>

Population intervention



Population contrôle



Critères d'appariement



[1910 ; 1925]
(1925 ; 1930)
(1930 ; 1935)
(1935 ; 1945]



Homme
-
Femme



Semestre
d'hospitalisations
du séjour
d'initiation



Charlson
[0 ; 2] (2 ; 4]
(4 ; 6] (>6]

1



Nombre
d'hospitalisations
dans l'année
antérieure

2



Nombre
médicaments
[0 ; 5] (5 ; 10]
(>10]

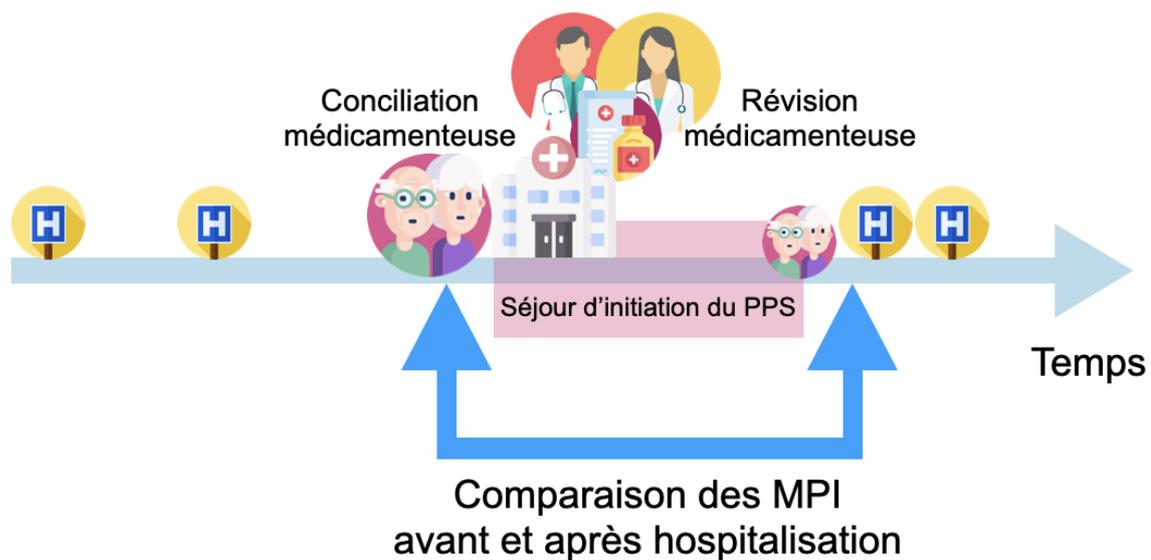


Création de paires

Annexe 4 : Schéma d'appariement des 2 groupes en 2 étapes

GROUPE INTERVENTION

Patients hospitalisés à **DENAIN**



Annexe 5 : Schématisation des comparaisons des MPI à Denain

AUTORISATION DE SOUTENANCE



Faculté de Pharmacie
de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PAYEN Arais INE : 0904 02 66 15.F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 10 20 à 14 h 00 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : Payen

Avis du directeur de thèse

Nom : BEUSCART Prénom : Jean-Baptiste

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 31/08/2020
Signature: [Signature]

Avis du président du jury

Nom : DÉCAUDIN Prénom : Bertrand

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/09/2020
Signature: [Signature]

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

14/09/2020
Le Doyen
[Signature]
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(Tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2019/2020

Nom : PAYEN

Prénom : Anaïs

Titre du mémoire / thèse : Évaluation de l'effet de la révision médicamenteuse de l'expérimentation PAERPA sur les prescriptions ambulatoires de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées via l'analyse des données du Système National des Données de Santé

Mots-clés : Personnes âgées / Système national des données de santé / Révision médicamenteuse / Médicaments potentiellement inappropriés

Contexte : La prévention du risque iatrogène chez le sujet âgé est un problème de santé publique majeur. L'efficacité des méthodes d'optimisation thérapeutique est mal connue chez les sujets âgés fragiles car ils sont souvent exclus des essais cliniques randomisés. Le projet national « Parcours santé des aînés » (PAERPA) propose un acte de révision de la médication dans les Hauts-de-France et prévoit d'en analyser l'effet via les données massives du Système National des Données de Santé (SNDS). Un plan personnalisé de santé (PPS) est initié en milieu hospitalier par une équipe mobile qui indique ses recommandations d'optimisation thérapeutique.

Méthode : Il s'agit d'une étude ambispective (associant une part prospective et une part rétrospective) qui s'est déroulée entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2018 au sein d'un centre hospitalier (CH) général dans le nord de la France. Le critère de jugement principal de l'efficacité de l'optimisation thérapeutique était le nombre de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) déterminés grâce à la liste de Laroche et aux critères STOPP. Les données du CH général sont comparées aux données de facturation récupérées par le SNDS. Les patients ayant eu ce PPS constituent la population intervention, une population contrôle est créée par appariement afin de pouvoir comparer l'effet de cette intervention.

Résultats : Sur les prescriptions récupérées par le CH, on retrouve une diminution significative du nombre de MPI d'après la liste de Laroche (p -value < 0,05) mais pas d'après les critères STOPP (p -value > 0,05). La comparaison avec des données de facturation montre qu'il n'y a pas de différence significative en termes de MPI après l'acte de révision de la médication. Les groupes intervention et contrôle sont correctement appariés (pas de différence significative sur les critères). Il n'existe pas de différence entre les groupes en termes de MPI (p -value > 0,05). Une différence significative apparaît entre les deux groupes sur la ré-hospitalisation dans les 30 jours (p -value = 0,002)

Conclusion : La prise en charge médicamenteuse du sujet âgé reste complexe malgré les outils d'optimisation existants. Les résultats obtenus grâce aux essais cliniques randomisés et contrôlés ne peuvent pas toujours être transposés à la vie réelle, et aux pratiques quotidiennes.

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**
Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Asseseurs : **Madame le Professeur Sophie LIABEUF**
Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART, Directeur de thèse
Professeur des Universités – Faculté de Médecine, Université de Lille
Médecin, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille