

**Etude de prévalence des effets indésirables
médicamenteux chez les patients atteints de la
maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel
apparenté**

« Etude PEIMA »

Protocole
Version 9 du 14/4/09

**Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Afssaps**

Promoteur de l'étude	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)
Investigateurs	Le réseau des 31 CRPV
Responsables scientifiques	Dr Carmen Kreft-Jais Dr Anne Castot
Comité de coordination	CRPV Limoges / Poitiers / Bordeaux / Toulouse
Chef de projet	Dr Marie-Laure Laroche
Comité de pilotage	Dr A Pariente, Dr Bonithon-Kopp, Pr J Doucet, Dr A Fourier-Réglat, Dr F Haramburu, Pr L Merle, Pr JL Montastruc, Pr MC Perault-Pochat, Pr F Piette, Pr P Vandiel, Pr B Vellas
Comité d'évaluation des événements indésirables	en cours de composition
Opérateurs de saisie	CRPV Bordeaux
Responsable informatique	CRPV Bordeaux
Responsable statistique	CRPV Bordeaux / Poitiers
Centre de logistique	CRPV Limoges et Poitiers

SOMMAIRE

1	Résumé de la recherche.....	4
2	Contexte scientifique	8
3	Objectifs.....	10
3.1	Objectif principal.....	10
3.2	Objectifs secondaires.....	10
4	Schéma de la recherche.....	10
5	Critères d'éligibilité	10
5.1	Critères d'inclusion.....	10
5.2	Critères de non-inclusion	11
6	Modalités de recrutement	11
6.1	Nombre de sujets nécessaire.....	11
6.2	Echantillonnage	12
7	Critères de jugement	13
8	Déroulement de la recherche	14
8.1	Procédure de la recherche.....	14
8.2	Calendrier prévisionnel (étapes chevauchantes)	16
9	Variables recueillies.....	16
10	Analyses statistiques	17
10.1	Recodage des variables pour l'analyse.....	17
10.2	Analyse descriptive de la population de l'étude	18
10.3	Détermination de la prévalence des effets indésirables médicamenteux.....	18
10.4	Détermination des facteurs de risque de survenue d'effets indésirables	18
11	Limites de l'étude.....	18
12	Aspects réglementaires	20
13	Règles de publication	20
14	Bibliographie.....	21
15	Annexes.....	23
16	Projet de cahier d'observation	27

1 Résumé de la recherche

TITRE	Etude de prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté – Etude PEIMA
CONTEXTE	<p>Les syndromes démentiels, comme la maladie d'Alzheimer, sont caractérisés par une détérioration progressive des fonctions cognitives avec un retentissement significatif sur les activités familiales et sociales du malade. A ces troubles cognitifs et à la perte d'autonomie peuvent s'ajouter des troubles du comportement, de la personnalité et des troubles de l'humeur.</p> <p>En France, on estime qu'environ 855 000 personnes de plus de 65 ans et 32 000 personnes de moins de 65 ans seraient atteintes d'un syndrome démentiel ; la maladie d'Alzheimer représentant 2/3 des démences. Les estimations sur le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés dans les prochaines années, réalisées sur la base de projections de populations fournies par l'INSEE, avancent un nombre de 1 300 000 en 2020, et de 2 200 000 en 2040, en France. L'incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés est estimée entre 160 000 et 225 300 nouveaux patients par an.</p> <p>D'après le rapport OPEPS, on peut estimer que la répartition selon le lieu de vie des patients atteints d'un syndrome démentiel est la suivante: 60% des malades vivent à domicile et 40 % en institution (dont 30% en EHPAD et 10% en USLD). En tenant compte de l'activité des centres de consultation mémoire en 2007, environ 82 000 nouveaux patients déments auraient été dénombrés. Par conséquent, 36,4% à 51,2% des nouveaux patients passeraient par le système des consultations mémoire. Enfin, on estime que 10% des patients sont en situation de décompensation aiguë et sont hospitalisés dans une unité de soins aigus et de soins de suite et de réadaptation.</p> <p>Parmi les traitements médicamenteux disponibles, on dispose actuellement de trois inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) et d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl D-aspartate (mémantine). En France, globalement, 20% des déments bénéficieraient de traitement par anti-cholinestérasiques ; le donépézil est le médicament le plus utilisé. Cette information est à nuancer ; ainsi les patients suivis en consultation mémoire sont plutôt traités par ces médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Dans cette population, essentiellement gériatrique, la polyopathie et donc la polymédication sont fréquentes. Les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, aussi bien que les médicaments co-prescrits, peuvent avoir des effets positifs ou négatifs sur les malades et leur entourage.</p> <p>Lors d'une enquête de pharmacovigilance dans le Nord Ouest de la France (Amiens, Caen, Lille et Rouen), les effets indésirables des inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase étaient graves dans plus de la moitié des cas, et concernaient pour un tiers la fonction cardiaque et pour un tiers le système nerveux central. Dans une cohorte française de 82 patients déments âgés de 80 ans et plus, 37% des hospitalisations en court séjour gériatrique l'étaient pour la survenue d'effets indésirables</p>

	<p>médicamenteux ; plus de la moitié étaient évitables. Dans une étude de cohorte australienne de patients âgés de 60 ans et plus, 3% des patients hospitalisés pour effet indésirable présentaient une démence. Les démences n'étaient pas associées à un plus grand risque d'hospitalisations à répétition pour effet indésirable, contrairement à d'autres co-morbidités.</p> <p>Bien que les données de la littérature soient peu fournies sur cette question et compte tenu du problème de transposabilité, ces premiers résultats tendent à indiquer que la démence ne serait pas un terrain plus favorisant de survenue d'effet indésirable comparé à d'autres comorbidités, mais que le patient dément est victime d'effets indésirables souvent évitables. La limite de la première étude française est d'être de petite taille, monocentrique et limitée à des patients ambulatoire. La iatrogénie médicamenteuse chez les malades atteints de démence reste donc encore mal connue en France.</p> <p>Aussi, le dernier Plan Alzheimer fixe pour objectif, avec la mesure 14, l'amélioration de la connaissance de la iatrogénie médicamenteuse chez les déments en réalisant une enquête de prévalence, qui sera amenée à être répétée à intervalle régulier pour mesurer l'impact des mesures prises dans le cadre de ce plan.</p> <p>A partir de l'expérience d'une enquête de prévalence un jour donné, en 1997, sur un échantillon représentatif des malades hospitalisés dans les services de médecine, chirurgie et long séjour publics, et conduite par le réseau des centres de pharmacovigilance, l'Afssaps et le réseau de pharmacovigilance proposent de conduire une étude dont l'objectif principal est d'estimer la prévalence des effets indésirables médicamenteux dans un échantillon représentatif de la population de patients connus pour être atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté en vue de décrire la nature, l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux et leurs facteurs de risque de survenue. Les lieux de recrutement dans cette étude sont choisis là où on est le plus susceptible de rencontrer facilement des patients déments : consultations mémoire, établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatriques (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de long séjour gériatriques (USLDG).</p>
OBJECTIFS	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • estimer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez des patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) et recrutés dans les lieux suivants : consultations mémoire, établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatriques (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de long séjour gériatriques (USLDG). <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • décrire les médicaments à l'origine de la survenue d'un effet indésirable dans cette population • étudier les facteurs associés à la survenue des effets indésirables • évaluer l'évitabilité des effets indésirables

SCHEMA DE L'ETUDE	Etude transversale, descriptive, multicentrique, sur un échantillon représentatif de la population de patients connus pour être atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté, recrutés en consultation mémoire, en EHPAD, en UCSG, en USSRG et en USLDG.
CRITERES D'ELIGIBILITE	<ul style="list-style-type: none"> • Critères d'inclusion <ul style="list-style-type: none"> - Patient connu pour être atteint d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) - Patient venant en consultation mémoire, ou résidant en EHPAD ou hospitalisé en UCSG, en USSRG et en USLDG. • Critères de non-inclusion <ul style="list-style-type: none"> - Patient dont le diagnostic de syndrome démentiel est fait le jour du recueil - Patient ayant refusé de participer à l'étude après une information éclairée (refus personnel ou de l'aidant principal ou de la personne de confiance)
CRITERES D'EVALUATION	Existence d'un événement indésirable médicamenteux présent chez un malade depuis au moins au 24 heures, quelle qu'en soit la gravité ou la date de survenue, ainsi que la nature du médicament. Parmi les événements identifiés, un comité d'évaluation des événements indésirables statuera si l'événement est un effet indésirable médicamenteux.
DONNEES RECUEILLIES	Variables recueillies dans le dossier médical de <u>tous les patients avec ou sans effet indésirable</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ nom, prénom (pour l'enquête de pharmacovigilance) ○ date de naissance, sexe ○ lieu de recrutement (consultation mémoire, EHPAD, UCSG, USSRG et USLDG) ○ lieu de vie (domicile ou institution), si vie à domicile : mode de vie (seul/en famille) ○ date et nature du diagnostic du syndrome démentiel ○ score MMS et date ○ liste des morbidités associées (pour calcul de l'index de Charlson) ○ poids, taille, créatininémie ○ liste des médicaments au moment du recueil ○ médicaments de la maladie d'Alzheimer ○ existence d'un effet indésirable ○ description de l'effet indésirable ○ critères d'évitabilité
TAILLE D'ECHANTILLON, PROCEDURES DE LA RECHERCHE	Population cible : ensemble des patients connus pour être atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté vivant en France métropolitaine Population source : patients connus pour être atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté présents en

	<p>consultation mémoire, en EHPAD et en UCSG, USSRG et USLDG</p> <p>Nombre de sujets nécessaire : 1400 déments</p> <p>Echantillonnage : tirage au sort des structures (consultation mémoire, EHPAD, UCSG, USSRG et USLD) de recrutement par centre de manière à être représentatif de la nature des établissements et de la composition de la population.</p> <p>Procédure de recueil des données : par les CRPV dans chacune des structures sélectionnées</p> <p>Centralisation des fiches, contrôle de qualité</p> <p>Validation des événements indésirables par un comité d'évaluation des événements indésirables (environ 150 effets indésirables attendus)</p> <p>Saisie des données, analyse statistique</p> <p>Rédaction d'un rapport et d'un article</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse descriptive de la population de l'étude caractéristiques socio-démographiques, cliniques (index de comorbidité, état cognitif) consommation médicamenteuse (nombre de médicaments, classes pharmaco-thérapeutiques) caractéristiques des effets indésirables, gravité, évitabilité, médicaments en cause • Prévalence de la survenue d'au moins un effet indésirable calculée comme étant le nombre de patients ayant au moins un effet indésirable sur le nombre total de malades inclus (intervalle de confiance de 95%) • Analyse multivariée (régression logistique) pour étudier les facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable chez les déments
ASPECT REGLEMENTAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Conseil scientifique de l'AFSSAPS • Avis d'un CPP • Informatique et libertés : demande d'autorisation CCTIRS/CNIL
CALENDRIER PREVISIONNEL	<p>Durée prévisionnelle de l'étude : 12 mois (étapes chevauchantes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rédaction du protocole (4 mois)</i> • <i>Déclaration CCTIRS/CNIL (3 mois)</i> • <i>Constitution d'une base de sondage pour l'échantillonnage, mise en place de la base de données (1 mois)</i> • <i>Période d'inclusion des sujets et de recueil (2 mois)</i> • <i>Période de suivi des EI : 15 jours</i> • <i>Centralisation des données (2 mois)</i> • <i>Analyse des EI (2 mois)</i> • <i>Saisie des données (2 mois)</i> • <i>Analyse des données (3 mois)</i> • <i>Rédaction du rapport préliminaire (1 mois) puis du rapport final (1 mois)</i>

2 Contexte scientifique

Les syndromes démentiels, comme la maladie d'Alzheimer, sont caractérisés par une détérioration progressive des fonctions cognitives avec un retentissement significatif sur les activités familiales et sociales du malade. A ces troubles cognitifs et à la perte d'autonomie peuvent s'ajouter des troubles du comportement, de la personnalité et des troubles de l'humeur.

En France, on estime qu'environ 855 000 personnes de plus de 65 ans et 32 000 personnes de moins de 65 ans seraient atteintes d'un syndrome démentiel ; la maladie d'Alzheimer représentant 2/3 des démences (1). Les estimations sur le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés dans les prochaines années, réalisées sur la base de projections de populations fournies par l'INSEE, avancent un nombre de 1 300 000 en 2020, et de 2 200 000 en 2040, en France (1). L'incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés est estimée entre 160 000 et 225 300 nouveaux patients par an (1, 2).

D'après le rapport OPEPS, on peut estimer que la répartition selon le lieu de vie des patients atteints d'un syndrome démentiel est la suivante : 60% des malades vivent à domicile et 40 % en institution (dont 30% en EHPAD et 10% en USLD) (1,3,4). Plus le stade de la démence évolue, plus les malades sont instituonnalisés du fait de la perte d'autonomie qui accompagne la maladie. Ainsi, 80% des patients institutionnalisés sont déments (3). La démence surviendrait pour deux tiers des cas chez les femmes et deux tiers des cas chez des personnes de plus de 80 ans. En tenant compte de l'activité des centres de consultation mémoire en 2007, environ 82 000 nouveaux patients déments auraient été dénombrés. Par conséquent, 36,4% à 51,2% des nouveaux patients passeraient par le système des consultations mémoire. Enfin, on estime que 10% des patients sont en situation de décompensation aiguë et sont hospitalisés dans une unité de soins aigus et de soins de suite et de réadaptation.

Parmi les traitements disponibles, on dispose actuellement de trois inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) et d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl D-aspartate (mémantine). Leur indication dans la démence d'Alzheimer dépend du degré de sévérité de la démence évalué à partir du score MMS. En France, 20% des déments bénéficieraient de traitement par anti-cholinestérasiques ; le donépézil est le médicament le plus utilisé (5). Cette information est à nuancer ; ainsi par exemple les patients suivis en consultation mémoire sont plutôt traités par ces médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Les traitements associés aux médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer sont le plus souvent : les médicaments à visée cardio-vasculaire, les psychotropes (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques), les antalgiques, les antiagrégants plaquettaires, les vasodilatateurs cérébraux, les statines et les fibrates (6). Dans une étude française en milieu hospitalier gériatrique, 38% des patients déments recevaient des anxiolytiques ou hypnotiques (alprazolam, clorzépaté, oxazépam, zolpidem, zopiclone, hydroxyzine, buspirone), 34% des neuroleptiques (rispéridone, zuclopenthixol, tiapride, cyamémazine), 19,5% des antidépresseurs (le plus souvent des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine) et 19% prenaient du méprobamate (7). Dans une autre étude française sur 58 patients hospitalisés, 31% des patients recevaient une association d'inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase avec

des médicaments aux propriétés atropiniques et 21% avaient un antécédent médical pouvant interférer avec les anti-cholinestérasiques (8).

Les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, aussi bien que les médicaments co-prescrits, peuvent avoir des effets positifs ou négatifs sur les malades et leur entourage (9). Une évaluation des effets indésirables des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer basée sur les notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France (Amiens, Caen, Lille et Rouen) a montré que les effets indésirables étaient graves dans plus de la moitié des cas, et concernaient pour un tiers la fonction cardiaque et pour un tiers le système nerveux central (10). Le donépézil était le plus souvent en cause, en effet il est le plus prescrit des anti-cholinestérasiques. Dans une cohorte française de 82 patients déments âgés de 80 ans et plus, 37% des hospitalisations en court séjour gériatrique l'étaient pour la survenue d'effets indésirables médicamenteux (11). Les effets indésirables observés étaient des troubles neuropsychiatriques (26%), des chutes (20%), des troubles métaboliques et hydro-électrolytiques (18%), des accidents hémorragiques (18%) et des problèmes cardiovasculaires (18%). Les classes médicamenteuses le plus souvent mis en cause étaient : les psychotropes (31%), les anticoagulants (24%), les diurétiques (17%), les antalgiques (17%), les autres médicaments à visée cardiovasculaire (11%). Dans plus de la moitié des cas, ces effets indésirables auraient pu être évitables. L'étude pointait une fréquence importante de l'inobservance (45%) et une sous-estimation de la démence conduisant à une aide insuffisante (11).

Très récemment dans une étude de cohorte australienne de patients âgés de 60 ans et plus, 3% des patients hospitalisés pour effet indésirable présentaient une démence (12). Les démences n'étaient pas associées à un plus grand risque d'hospitalisations à répétition pour effet indésirable, contrairement à d'autres comorbidités comme l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'insuffisance rénale ou hépatique, les cancers (12).

Bien que les données de la littérature soient peu fournies sur cette question et compte tenu du problème de transposabilité, ces premiers résultats tendent à indiquer que la démence ne seraient pas un terrain plus favorisant de réhospitalisation pour effet indésirable comparé à d'autres comorbidités, mais que le patient dément est victime d'effets indésirables souvent évitables. La limite de la première étude française est d'être de petite taille, monocentrique et limitée à des patients exclusivement ambulatoire. La iatrogénie médicamenteuse chez les malades atteints de démence reste donc encore mal connue en France.

Aussi, le Plan Alzheimer 2008-2012 fixe pour objectif, avec la mesure 14, l'amélioration de la connaissance de la iatrogénie médicamenteuse dans la démence en réalisant une enquête de prévalence des effets indésirables médicamenteux (13, 14). Cette étude de prévalence sera amenée à être répétée à intervalle régulier pour mesurer l'impact des mesures prises dans le cadre de ce plan.

Pour répondre à cette mesure 14, l'Afssaps et le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance proposent une étude de prévalence des effets indésirables médicamenteux dans un échantillon représentatif de la population de patients connus pour être atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté en vue de décrire la nature, l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux et leurs facteurs de risque de survenue. Les lieux de recrutement dans cette étude sont choisis là où on est le plus susceptible de rencontrer

facilement des patients déments : consultations mémoire, établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatriques (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de long séjour gériatriques (USLDG).

3 Objectifs

3.1 Objectif principal

Estimer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez des patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) et recrutés dans les lieux suivants : consultation mémoire, EHPAD, UCSG, USSRG et USLDG.

3.2 Objectifs secondaires

Décrire les médicaments à l'origine de la survenue d'un effet indésirable dans cette population.

Etudier les facteurs associés à la survenue des effets indésirables.

Evaluer l'évitabilité des effets indésirables.

4 Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive, multicentrique, sur un échantillon de la population de patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences), recrutés en consultation mémoire, en EHPAD, en UCSG, en USSRG et en USLDG.

5 Critères d'éligibilité

La population cible de cette étude est l'ensemble des patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) vivant en France métropolitaine.

La population source est constituée de patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) détectés en consultation mémoire, en EHPAD, en UCSG, en USSRG et en USLDG.

5.1 Critères d'inclusion

- Patient connu pour être atteint d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences)

- Patient venant en consultation mémoire dans un service hospitalier **ou** patient résidant en en EHPAD **ou** patient hospitalisé en UCSG, en USSRG et en USLD.

5.2 Critères de non-inclusion

- Patient dont le diagnostic de syndrome démentiel est fait le jour du recueil
- Patient ayant refusé de participer à l'étude après une information éclairée (refus personnel ou de l'aidant principal ou de la personne de confiance)

6 Modalités de recrutement

Afin de pouvoir inclure rapidement et facilement un nombre suffisant de malades déments, les lieux de recrutement dans cette étude sont choisis là où on est le plus susceptible de rencontrer ces patients déments : consultations mémoire, établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatriques (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de long séjour gériatriques (USLDG).

Il est possible d'établir des listes de ces différents lieux de recrutement en France métropolitaine (source DHOS, DGAS, Fondation Mederic Alzheimer). Un tirage au sort pourra être réalisé à partir de ces listes pour définir les structures participant à l'étude.

Tous les patients connus pour être atteints d'un syndrome démentiel trouvés dans ces divers lieux de recrutement seront **inclus** dans l'étude, **le jour de la visite** fixé entre le CRPV et le responsable de la structure sélectionnée.

6.1 Nombre de sujets nécessaire

Lors d'une précédente enquête un jour donné, en 1997, sur un échantillon représentatif des malades hospitalisés dans les services de médecine, chirurgie et long séjour publics avait été conduite par le réseau des centres de pharmacovigilance. La prévalence des effets indésirables médicamenteux avait été estimée à 10,3% (IC95% : 8,7-11,9%) ; elle est environ deux fois plus élevée chez les personnes âgées (7, 15-17).

Dans cette étude, compte tenu de la forte proportion de sujets âgés attendus dans le recrutement, on peut raisonnablement attendre une prévalence d'effets indésirables de 20%. Une précision d'estimation acceptable est située entre 3 et 5%.

Pour calculer le nombre de sujets nécessaire, la première étape consiste à chercher l'effectif minimum pour répondre à l'objectif principal de la prévalence, puis dans un deuxième temps vérifier que l'effectif permet de répondre aux objectifs secondaires.

1) Effectif minimum pour répondre à l'objectif principal d'estimation de la prévalence des effets indésirables

Pour une fréquence d'effet indésirable de 20%, avec une précision d'estimation de 3%, et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaire est $N_1=683$. Ceci correspond à un nombre d'effets indésirables attendus de 137 environ.

2) Effectif nécessaire pour décrire les médicaments en cause dans les effets indésirables rencontrés.

Un nombre suffisant d'effets indésirables doit être recueilli pour refléter la diversité des effets indésirables, tant en termes de nature d'effet indésirable que de médicaments en cause.

Pour une proportion d'effets indésirables associés à une classe de médicament estimée au voisinage de 25 ou 50%, (c'est à dire que cette classe est impliquée dans environ un quart ou la moitié des effets indésirables) avec une précision de 7% ou 8% respectivement, au risque alpha de 5%, un effectif minimum de, respectivement, 147 ou 150 effets indésirables est nécessaire.

Ainsi, pour espérer observer 150 EI, dont la prévalence est voisine de 20%, il faut alors recruter $N_2=750$ patients.

3) Effectif nécessaire pour décrire les facteurs associés

Un effectif suffisant d'effets indésirables doit être recueilli pour tester avec une puissance statistique acceptable une relation entre la survenue d'un effet indésirable et l'exposition à un facteur de risque.

Si on prend le risque lié à une classe médicamenteuse (exemple des anti-cholinestérasiques) : le pourcentage de sujets exposés est de 20% (4), pour un risque alpha de 5%, une puissance de 80%, une fréquence attendue chez les non exposés de 16% et chez les exposés de 32% (soit $RR=2$ correspondant à un doublement de fréquence d'effets indésirables chez les exposés), l'effectif minimum de sujets associé à ces paramètres est $N_3 = 399$ patients.

Si on prend un autre facteur de risque avec un pourcentage de sujets exposés fixé par défaut à 50%, pour un risque alpha de 5%, une puissance de 80%, une fréquence attendue chez les non exposés de 15% et chez les exposés de 25% (soit $RR=1,7$), l'effectif minimum de sujets associé à ce paramètre est $N_4 = 540$ patients.

Au total, l'effectif de sujets à inclure est à augmenter pour tenir compte d'une part d'un vraisemblable effet de grappe (entre 1.2 et 1.5) lié au mode d'échantillonnage des patients dans les établissements, et d'autre part et surtout des éventuelles inclusions qu'il ne sera pas possible d'exploiter (environ 20 % de données manquantes).

Par conséquent, le nombre de sujets à inclure peut être égal à **1400 sujets environ pour garantir l'atteinte de ces objectifs.**

6.2 Echantillonnage

Afin de pouvoir établir un échantillon représentatif de la population des déments et de la nature des structures d'accueil de cette population, l'échantillonnage s'appuiera sur la répartition suivante : 50% à domicile, 30% en EHAPD et 10% en USLDG, 5% en UCSG et 5% en USSRG.

5 échantillons : échantillon « Consultation mémoire », échantillon « EHPAD », échantillon « USLD », échantillon « UCSG » et échantillon « USSRG ».

Aussi, les 1400 patients à inclure se répartiront de la manière suivante :

- 700 patients dans l'échantillon « Consultation mémoire »
- 420 patients dans l'échantillon « EHPAD »
- 140 patients dans l'échantillon « USLD ».
- 70 patients dans l'échantillon « UCSG »
- 70 patients dans l'échantillon « USSRG »

Le nombre de patients à recruter par CRPV sera pondéré en fonction de la prévalence des sujets âgés dans les régions françaises (puisque la très grande majorité des patients atteints d'un syndrome démentiel ont plus de 65 ans) (source INSEE).

Un tirage au sort des lieux de recrutement sera réalisé à partir des listes des structures : consultations mémoire, EHPAD, USLD, UCSG et USSRG. Il sera tenu compte de la nature (public, privé) et de l'implantation par habitat (rural, urbain) des structures pour garder une représentativité. Afin de pouvoir recruter un nombre suffisant de patients tout en limitant le nombre de déplacement pour les CRPV, il sera tiré au sort des EHPAD et USLD qui ont 10 lits ou plus dédiés aux malades déments, et des consultations mémoire qui ont plus de 3 demi-journées de consultation par semaine. En consultation mémoire, il sera inclus les premiers patients jusqu'au nombre de sujets à inclure ; on n'inclus pas les patients qui consultent pour la première fois. En EHPAD, USLD, UCSG et USSRG, il sera inclus les patients à partir de la première chambre et toutes les chambres impairs, jusqu'au nombre de sujets à inclure. La provenance des patients sera recueillie systématiquement et sera prise en compte lors de l'analyse des données.

7 Critères de jugement

Le critère de jugement principal est :

- effet indésirable médicamenteux présent depuis au moins 24 heures le jour de l'enquête (la veille et le jour donné de l'enquête), quelle qu'en soit la gravité ou la date de survenue.

La définition de l'effet indésirable est la suivante : « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit » (article R 5121-153 du Code de la Santé Publique).

Un comité d'évaluation des événements indésirables, composé de pharmacologues, de gériatres, de neurologues, de médecins généralistes se réunira pour estimer si un événement indésirable peut être considéré comme un effet indésirable. Un consensus du groupe devra être obtenu pour qualifier un événement indésirable comme un effet indésirable. Cette évaluation se fera sur la base d'une

grille standardisée contenant des critères d'imputabilité. Le comité indiquera aussi les critères de gravité et d'évitabilité de l'effet.

L'évaluation de l'imputabilité s'appuiera sur la méthode utilisée habituellement par le système français de pharmacovigilance. Elle repose sur des critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques (17).

Un effet indésirable est jugé grave s'il entraîne la mort, ou est susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîne une invalidité ou une incapacité importante et durable, ou provoque ou prolonge une hospitalisation, ou se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale (article R 5121-153 du Code de la Santé Publique). Le comité d'évaluation des événements indésirables se donne le droit de considérer comme grave tout effet indésirable jugé comme tel et qui ne répondrait pas à la définition ci-dessus, conformément à la définition internationale des effets indésirables graves (Q9: Quality Risk Management <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>).

L'évitabilité s'appuiera sur l'échelle française d'évitabilité (18). On retiendra aussi les problèmes d'observance et sa nature (oubli, refus, erreur de posologie, erreur d'horaire, prise anarchique, erreur de durée de traitement, erreur de médicament), les problèmes d'automédication, les problèmes de gestion de la prise des médicaments (pilulier, passage d'une IDE, entourage).

Tous les effets indésirables seront saisis dans la base nationale de pharmacovigilance, conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

8 Déroulement de la recherche

8.1 Procédure de la recherche

La procédure de recherche sera la suivante (schéma de la procédure de l'étude en Annexe) :

- 1- Constitution d'un plan de sondage et création de la base de données.
- 2- Courrier d'information à l'établissement (CME, Directeur, médecin susceptible d'être contacté, médecin coordonnateur)
- 3- Obtention d'un accord du chef de service ou du responsable de la structure sélectionnée
- 4- Le jour du recueil des informations

Le jour du recueil est défini comme le jour d'une visite, dans la structure tirée au sort. Chaque centre de pharmacovigilance s'organisera avec le responsable de la structure pour choisir cette journée. Le début de l'étude commencera au cours de l'année 2009, dès l'obtention de l'accord de la CNIL, et s'étalera sur une période de 2 mois.

Lors des consultations, une feuille de déclaration d'événement indésirable sera fournie aux médecins pour qu'ils recherchent activement et systématiquement un événement indésirable et notifient la conduite tenue. Le pharmacovigilant se chargera par la suite de compléter la fiche de recueil de l'étude à partir du dossier de consultation et d'un échange d'informations avec le médecin de la consultation. C'est le pharmacovigilant qui est responsable de l'inclusion des patients dans l'étude.

Dans les EHPAD, les UCSG, les USSRG et les USLD, le pharmacovigilant consultera les dossiers médicaux, s'entretiendra avec le médecin coordonnateur, le médecin de l'unité, le médecin traitant, le personnel soignant, selon le cas. De même, c'est le pharmacovigilant qui est responsable de l'inclusion des patients dans l'étude.

Dans tous les cas, il devra y avoir une discussion avec les médecins pour recueillir un faisceau d'arguments orientant vers l'existence d'un effet indésirable médicamenteux et obtenir, dans la mesure du possible, un suivi pour avoir une orientation étiologique sur l'événement indésirable (jusqu'à 15 jours). Le pharmacovigilant pourra s'aider du recueil de comptes-rendus d'hospitalisations, de lettres de sortie, de courriers, de comptes-rendus d'examen complémentaires qui documenteront l'événement indésirable.

De plus, il sera établi le nombre de patients déments qui devaient être présents dans le lieu de recrutement visité le jour fixé (nombre de consultants, nombre de résidents, nombre d'hospitalisés). En cas d'absence, il sera recherché la cause de cette absence (hospitalisation, pour effet indésirable ou pas, autres causes).

Tous les événements indésirables médicamenteux présents le jour du recueil sont à recueillir, quels qu'en soient la gravité, les médicaments en cause.

Il sera prévu un centre de logistique pour aider les investigateurs lors de la phase de recueil des données. Chaque centre pourra vérifier si sa démarche de recueil est conforme au protocole en contactant le centre de logistique par mail ou par téléphone. Le centre de logistique fournira la liste des structures tirées au sort ; en cas de défection d'une structure le centre de logistique donnera le nom d'une autre structure tirée au sort. Il s'agit du CRPV de Limoges.

5- Envoi des fiches de recueil par les CRPV

Tous les centres de pharmacovigilance enverront leurs fiches de recueil au centre de logistique des données dans un délai de 1 mois après le recueil. Le centre sera chargé de valider les informations recueillies, de relancer les CRPV pour compléter les dossiers, de préparer les fiches d'événements indésirables pour une évaluation par le comité d'évaluation des événements indésirables. Le CRPV de Limoges se chargera de la saisie des fiches qui ne comportent pas d'événements indésirables dans une base de données créée spécifiquement (saisie électronique à distance).

6- Evaluation des événements indésirables

Le comité d'évaluation des événements indésirables se réunira pour statuer si les événements sont des effets indésirables. Le CRPV de Poitiers sera chargé d'organiser le planning de réunion, de la distribution des fiches d'évaluation des événements au comité et de la saisie des fiches dans la base de données de la même manière que la CRPV de Limoges.

7- Analyse statistique

Le plan d'analyse sera validé par le comité de pilotage. Les analyses statistiques seront conduites par le CRPV de Bordeaux en collaboration avec le CRPV de Poitiers.

8- Rédaction d'un rapport

Le chef de projet sera chargé de la rédaction du rapport.

8.2 Calendrier prévisionnel (étapes chevauchantes)

- Rédaction du protocole (4 mois)
- Déclaration (3 mois)
- Constitution d'une base de sondage pour l'échantillonnage, mise en place de la base de données (1 mois)
- Période d'inclusion des sujets et de recueil (2 mois)
- Période de suivi des événements indésirables : 15 jours
- Centralisation des données (2 mois)
- Analyse des événements indésirables (2 mois)
- Saisie des données (2 mois)
- Analyse des données (3 mois)
- Rédaction du rapport préliminaire (1 mois) puis du rapport final (1 mois)

9 Variables recueillies

Pour tous les patients inclus dans l'étude, avec ou sans effet indésirable, les variables suivantes seront recueillies :

1) Données socio-démographiques

Nom, prénom

date de naissance

sexe

lieu de recrutement

lieu de vie (domicile ou institution : EHPAD ou USLD)

si vie à domicile : mode de vie (seul/entouré)

Les données nominatives sont nécessaires pour une démarche de pharmacovigilance afin de pouvoir regrouper les informations documentant l'observation : contact du médecin traitant, comptes-rendus d'hospitalisation ou d'examens complémentaires, courriers. Les observations sont ensuite anonymisées par les centres avant d'être adressées au centre de logistique et lors de la saisie dans la base nationale de pharmacovigilance, conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

2) Données de morbidité

Liste de morbidités associées

date et nature du diagnostic du syndrome démentiel

score du MMS et date

poids, taille, dénutrition (oui/non, critère basé sur l'appréciation du clinicien)

créatininémie et date

3) Données de consommation médicamenteuse

liste des médicaments au moment du recueil

médicaments de la maladie d'Alzheimer (date d'introduction et nature du traitement en cours, posologie)

4) Effet indésirable médicamenteux

effets indésirables : date de survenue, description précise et détaillée de l'effet (tableau clinique et para-clinique, modalités de survenue, traitement correcteur éventuel, évolution). Le compte-rendu d'hospitalisation (à défaut, la lettre de sortie) devra être joint au dossier

critères d'évitabilité

nature du déclarant : malade/aidant/personnel soignant/médecin traitant/médecin spécialiste

10 Analyses statistiques

10.1 Variables calculées pour l'analyse

Un certain nombre de variables recueillies seront calculées a posteriori d'une manière automatique lors de la saisie ou de l'analyse, ou bien serviront à l'évaluation des données. Il s'agit des variables suivantes :

- Date de naissance : calcul de l'âge
- Lieu de vie habituel : domicile, EHPAD, USLD
- Morbidités : calcul de l'index de Charlson (Annexe)
- Score MMS : classement des stades de la démence (Annexe)
- Poids, taille : calcul du BMI (Annexe)

- Créatininémie : calcul de la clairance de la créatinine à partir de la formule de Cockcroft et Gault (âge, sexe, créatininémie, poids) (Annexe)
- Médicaments : codage ATC automatique à la saisie (Classification ATC, version française (CNHIM))
- Effets indésirables : codage MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MSSO)
- Imputabilité : évaluée par le comité d'évaluation des évènements indésirables

10.2 Analyse descriptive de la population de l'étude

Caractéristiques socio-démographiques, cliniques (index de co-morbidité, état cognitif)

Consommation médicamenteuse (nombre de médicaments, classes pharmacothérapeutiques)

Caractéristiques des effets indésirables, gravité, médicaments en cause

Analyse par strate (lieu de recrutement)

10.3 Détermination de la prévalence des effets indésirables médicamenteux

Prévalence de la survenue d'au moins un effet indésirable calculée comme étant le nombre de patients ayant au moins un effet indésirable sur le nombre total de patients inclus (intervalle de confiance de 95%)

Analyse par strate (lieu de recrutement)

L'analyse sera stratifiée en fonction du lieu de recrutement des patients.

10.4 Détermination des facteurs de risque de survenue d'effets indésirables

Analyse multivariée (régression logistique) pour étudier les facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable (âge, sexe, lieu de vie, lieu de recrutement, degré de démence, ancienneté de la démence, antécédents, classes médicamenteuses). Il sera fait une analyse globale du risque puis en fonction des effectifs en fonction des caractéristiques des patients ou du traitement.

11 Limites de l'étude

Le recrutement des déments, avec les moyens qui peuvent être attribués aux CRPV, nécessite un choix des lieux de recrutement.

La réflexion s'est portée sur une représentativité des patients en fonction de leur lieu de recrutement : consultation mémoire, EHPAD, USLD, UCSG et USSRG sur la base de la répartition fournie dans le rapport OPEPS et sur la connaissance de la fréquence des patients hospitalisés en court et moyen séjour. Le recrutement des patients en consultation mémoire est plus problématique pour ne pas biaiser l'échantillon de l'étude. En effet, le choix d'inclure ces patients vivant probablement à domicile venus uniquement dans les consultations mémoire introduit un biais de sélection important : patients suivis et traités pour une démence peu comparables à des déments non suivis, patients stables cliniquement avec une probabilité plus faible de survenue d'effets indésirables, surtout graves. Bien que le recrutement de déments par le biais des médecins traitants, n'intervenant pas en EHPAD et ne faisant pas appel aux consultations mémoire, soit important pour la validité des

résultats, il n'est pas envisageable en raison de moyens logistiques et financiers nécessaires de mener cette étude avec cette catégorie d'acteurs de santé. Une étude représentative du milieu ambulatoire ne peut être envisagée qu'au travers d'un protocole *ad hoc*.

De plus, on sait que la probabilité de recueillir des effets indésirables, ainsi que leur gravité, dépend du lieu de recrutement. Aussi, l'inclusion des patients en milieu hospitalier, notamment court séjour et moyen séjour, permettra de répondre au souci du recueil des effets indésirables, et notamment des effets graves.

Le choix des lieux de recrutement des patients déments s'est porté donc sur les lieux les plus susceptibles de les accueillir à un moment donné : consultations mémoire, établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatriques (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de long séjour gériatriques (USLDG). Les structures gériatriques ont été privilégiées car la démence touche en très grande majorité les sujets âgés. En revanche, les hospitalisations de jour n'ont pas été retenues en l'absence d'un fichier fiable sur l'accueil des déments dans ce type de structure.

Le protocole proposé a des limites sur la représentativité des patients déments mais les données disponibles sur cette population sont pour l'heure disparates et partielles. Il a été décidé de se baser sur les données OPEPS et sur la fréquence des hospitalisations des sujets âgés. D'autres mesures du Plan Alzheimer ont pour but de mieux décrire la population des déments en France. Enfin, on sait aussi, que malgré des problèmes de représentativité, des données intéressantes peuvent être recueillies tout en étant rarement démenties (exemple étude de Framingham).

Cette étude de prévalence est une cartographie de la iatrogénie médicamenteuse dans la population française connue pour être atteinte de la maladie d'Alzheimer ou autres démences. En raison des difficultés pour constituer un échantillonnage représentatif des malades déments en France, cette étude permettra avant tout de déterminer une prévalence de la iatrogénie dans chacune des structures de recrutement. Une analyse secondaire se basant sur la donnée « lieu de vie habituel » permettra d'évaluer si l'échantillon de cette étude se rapproche *a posteriori* de la répartition avancée par le rapport OPEPS et ainsi pourra être avancée une prévalence de la iatrogénie médicamenteuse chez les patients connus pour être déments en France. En effet, cette étude ne porte que sur des malades avec un diagnostic de démence connue, et qu'eux-mêmes représentent qu'une partie des déments en France.

Enfin, il aurait pu être envisagé une étude comparative « patients déments » *versus* « patients non déments » pour estimer la probabilité d'un risque différent de iatrogénie médicamenteuse chez les déments par rapport aux non déments. Cette question ferait appel à une autre méthodologie d'enquête que celle mise en œuvre dans une étude de prévalence des effets indésirables chez les déments.

12 Aspects réglementaires

Le protocole sera soumis au Conseil scientifique de l'Afssaps pour approbation et attribution du budget.

Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude épidémiologique observationnelle ne modifiant en aucune façon la prise en charge médicale habituelle des personnes participant à l'étude, ne portant pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique et ne nécessitant pas de visite particulière de suivi des personnes, le protocole sera soumis à un Comité de Protection des Personnes.

L'Afssaps, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile conformément aux dispositions de l'article L 1121-10 du code de la Santé Publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche feront l'objet d'un traitement informatisé, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

L'Afssaps sera soumise la recherche au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et l'a déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Chaque patient sera informé de manière complète et loyale, en termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, du caractère anonyme des informations recueillies, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment, sans encourir de préjudices quant aux soins qu'il doit et devra recevoir de la part de son médecin en raison de son état de santé. Toutes ces informations figurent dans un formulaire remis au patient.

Toutes les informations nominatives seront détruites après remise du rapport final. Les données seront conservées sur supports papier et informatique pendant une durée minimale de 5 ans.

13 Règles de publication

Toute présentation à un congrès et toute publication issue de cette étude devra mentionner le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance et le financement ; l'Afssaps devra en être informée préalablement.

L'ensemble des résultats nationaux fera l'objet d'une publication princeps. Les auteurs seront désignés selon les règles communément admises par les journaux médicaux. Tous les investigateurs seront cités si l'éditeur l'accepte, au moins en encadré.

Après la remise du rapport final, chaque centre pourra utiliser l'ensemble des résultats dans un cadre pédagogique (enseignement, formation continue). Chaque centre peut utiliser ses propres résultats pour toute présentation à un congrès ou publication. Il pourra également s'il le souhaite utiliser tout ou partie des données, pour une nouvelle analyse, après dépôt d'un projet auprès de l'Association des centres de pharmacovigilance, en précisant le congrès et la nature de la publication envisagés.

14 Bibliographie

1- OPEPS. Rapport sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. 6 juillet 2005. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>

2- D. Commenges, P. Joly, L. Letenneur and JF Dartigues. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. *Statistics in Medicine* 2004 ;23, 199-210.

3- Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P et al. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol* 2003 ;154 :405-11.

4- DRESS 2005

5- Pariente A, Helmer C, Merlière Y et al. Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. *Pharmacolepidemiol Drug Saf* 2008. DOI : 10.1002/pds.1613

6- Rapport Haute Autorité de Santé. Données sur l'utilisation et la prescription en France des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer. 2007, 21p.

7- Cariou M. Prise en charge médicamenteuse de la démence en gériatrie. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé d'Angers, 23/3/2006

8-Doucet J, Kalimoutou S, Chédru C et al. Les prescriptions d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont-elles adaptées aux maladies associées et/ou aux médicaments dans la maladie d'Alzheimer ? *Thérapie* 2006 ;61 :23-7.

9-Ellul J, Archer N, Foy CM et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ;78 :233-9.

10- De la Gastine B, Mosquet B, Coquerel A. Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France. *La Revue de Gériatrie* 2007 ; 32 :549-88.

11-Granjon C, Beyens MN, Frederico D et al. Existe-t-il un risque d'accidents médicamenteux chez les sujets âgés atteints de troubles cognitifs ? A propos de 82 déments hospitalisés. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie 2006 ;6 :21-28.

12- Zhang M, Holman CA, Price SD et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009;337:a2752, doi: 10.1136/bmj.a2752.

13-Site internet du plan Alzheimer <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesures/mesures-14.html>

14- Commission nationale chargée de l'élaboration des propositions pour un plan national concernant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Rapport au président de la république.8 novembre 2007. http://www.premier-ministre.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2008_2012.pdf

15- Imbs JI, Pouyane P, Haramburu F et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. Therapie 1999 ; 54 : 21-27.

16- Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. Drugs Aging. 2006;23(1):49-59.

17- Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France] Therapie. 1985 ;40:111-8.

18- Olivier P, Caron J, Haramburu F et al. Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. Therapie 2005 ;60 :39-45.

15 Annexes

Annexe 1 - Schéma organisationnel de l'étude

Erreur ! Des objets ne peuvent pas être créés à partir des codes de champs de mise en forme.

Annexe 2 - Score MMS

Orientation.

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

- 1 - En quelle année sommes-nous ?
- 2 - En quelle saison ?
- 3 - En quel mois ?
- 4 - Quel jour du mois ?
- 5 - Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- 6 - Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- 7 - Dans quelle ville se trouve-t-il ?
- 8 - Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
- 9 - Dans quelle province ou région est situé ce département ?
- 10 - A quel étage sommes-nous ici ?

Sous-score : /10

Apprentissage.

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- 11 - Cigare (ou Citron)
 - 12 - Fleur (ou Clé)
 - 13 - Porte (ou Ballon)
- Répéter les 3 mots.

Sous-score : /3

Attention ou Calcul.

Maintenant je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100.

Combien font 100- 7 ?

- 14 - 93
- 15 - 86
- 16 - 79
- 17 - 72
- 18 - 65

Sous- score : /5

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers: E D N O M.

Rappel.

Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandés tout à l'heure ?

19 - Cigare ou Citron

20 - Fleur ou Clé

21 - Porte ou Ballon

Sous-score : /3

Langage.

22 - Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?

23 - Montrer une montre. Quel est le nom de cet objet ?

24 - Écoutez bien et répétez après moi: « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »

Poser une feuille de papier sur le bureau la montrer au sujet en lui disant:

Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25 - prenez cette feuille de papier avec la main droite,

26 - pliez-la en deux,

27 - et jetez-la par terre

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : »FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28 - faites ce qui est écrit

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant:

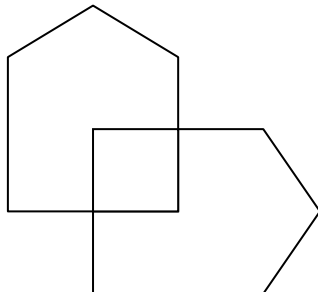
29 - Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière

Sous-score : /8

Praxies constructives.

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander:

30 - Voulez-vous recopier ce dessin.



Sous-score : /1

SCORE TOTAL :/30

Annexe 3 - Index de Charlson

Pathologies	Pondération
Infarctus de myocarde Insuffisance cardiaque Artériopathie périphérique Maladie cérébrovasculaire (Démence) exclu de l'index Maladie pulmonaire chronique Connectivite Maladie ulcéreuse Diabète	1
Hémiplégie Maladie rénale modérée ou sévère Tumeur Leucémie Lymphome	2
Maladie hépatique modérée à sévère	3
Néoplasie solide métastasée SIDA	6

D'après Charlson ME et al. *J Chron Dis* 1987;40:373-83

Annexe 4 - Calcul du BMI

$$\text{BMI} = \text{poids} / \text{taille}^2 \quad (\text{poids en kilogrammes, taille en mètres})$$

Annexe 5 - Calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft-Gault)

Pour la femme :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = (140 - \text{âge(ans)} \times \text{poids (kg)}) / \text{créatininémie (mmol/l)} \times 0.85$$

Pour l'homme :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = (140 - \text{âge(ans)} \times \text{poids (kg)}) / \text{créatininémie (mmol/l)}$$

16 PROJET DE CAHIER D'OBSERVATION

Ne pas remplir

N° PEIMA : | _ | _ | _ | _ |

ETUDE PEIMA

Cahier d'observation

Centre Régional de Pharmacovigilance de _____

Consultation mémoire

Service de _____

Centre Hospitalier de _____

Nom et téléphone du médecin consultant _____

Nom et coordonnées du médecin traitant _____

EHPAD

Nom de l'EHPAD _____

Ville _____

Numéro de téléphone _____

Nom et téléphone du médecin coordonnateur _____

Nom et coordonnées du médecin traitant _____

Unité de Soins de longue Durée Gériatrique (USLDG)

Centre Hospitalier de _____

Service de _____

Nom et téléphone du médecin de l'unité _____

Unité de Soins de Court Séjour Gériatrique (UCSG)

Centre Hospitalier de _____

Service de _____

Nom et téléphone du médecin de l'unité _____

Unité de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique (USLDG)

Centre Hospitalier de _____

Service de _____

Nom et téléphone du médecin de l'unité _____

Sexe ₁ Masculin ₂ Féminin

Date de naissance |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|_|
jj mm aaaa

Lieu de vie habituel : domicile ₁ EHPAD ₂ USLD ₃

Poids : |__|_|_|_|, |__| kg **Taille :** |__|_|_|_| cm

Le patient est-il dénutri ? ₁ Oui ₀ Non

Créatininémie : |__|_|_|_| μmol/L **Date:** |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|_|
jj mm aaaa

MMS : |__|_| **Date :** |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|_|
jj mm aaaa

Année de diagnostic du syndrome démentiel |__|_|_|_|_|
aaaa

Quel est le type de syndrome démentiel ?

1	Démence d'Alzheimer	<input type="checkbox"/> ₁
2	Démence vasculaire	<input type="checkbox"/> ₂
3	Démence mixte	<input type="checkbox"/> ₃
4	Démence à corps de Lewy	<input type="checkbox"/> ₄
5	Démence parkinsonienne	<input type="checkbox"/> ₅
6	Autres (précisez) :	<input type="checkbox"/> ₆

TERRAIN ET PRINCIPAUX ANTECEDENTS

	OUI	NON
▪ Rénal	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Insuffisance rénale (CL<30mL/min)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Urologique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Hypertrophie prostatique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Incontinence urinaire	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Hépatique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Respiratoire	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ BPCO	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Neurologique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Maladie cérébro-vasculaire	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Psychiatrique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Cardiovasculaire	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Artériopathie périphérique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Trouble du rythme	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Endocrinien	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Diabète	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Digestif	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Ulcère digestif en cours	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Rhumatologique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Orthopédique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Allergique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Néoplasique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Leucémie	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Lymphome	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Néoplasie métastasée	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Pathologie auto-immune	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Ophtalmologique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
➤ Glaucome	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Infection en cours précisez : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
▪ Autres précisez : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

ARICEPT (donépézil) 1 Posologie : _____

Date de début : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|

REMINYL (galantamine) 2 Posologie : _____

Date de début : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|

EXELON (rivastigmine) 3 Posologie : _____

Date de début : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|

EBIXA (mémantine) 4 Posologie : _____

Date de début : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|

AUTRES MEDICAMENTS PRIS

Nom commercial/Dosage	Posologie *	Voie #
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _
		_ _ _

* : par jour, par semaine

: EPI=épidurale ; CUT=cutané ; IM=intramusculaire ; IA=intra auriculaire ; IO=intra oculaire ; IP=intra péritonéal ; IV=intraveineuse ; PC=percutanée (patch) ; PO=per os ; SC=sous-cutanée ; SL=sublinguale ; VN=voie nasale ; VA=voie anale

EVENEMENTS INDESIRABLES

Effet indésirable ₁ Oui ₀ Non

Si le patient présente un effet indésirable, remplir les items suivants

Date de survenue de l'effet indésirable |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|_|

N° national EI (application nationale) |__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Nom, Prénom _____

Nature du déclarant

Malade ₁ Aidant ₂
 Personnel soignant ₃ Médecin coordonateur ₄
 Médecin traitant ₅ Médecin spécialiste ₆

Liste des médicaments suspects

Médicament(s) suspect(s)	Voie (Dates	Posologie*	Indication
1	((_ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
2	_ _ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
3	_ _ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
4	_ _ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
5	_ _ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
6	_ _ _ _	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
		Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		

		Fin :		
		_ _ _ _ _ _ _ _ _		

* : *par jour, par semaine*

: EPI=épidurale ; CUT=cutané ; IM=intramusculaire ; IA=intra auriculaire ; IO=intra oculaire ; IP=intra péritonéal ; IV=intraveineuse ; PC=percutanée (patch) ; PO=per os ; SC=sous-cutanée ; SL=sublinguale ; VN=voie nasale ; VA=voie anale

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE

Date de début des signes |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Autre explication

possible, préciser : _____

éliminée, préciser : _____

Le médicament a-t-il été réadministré

₁ Oui

₀ Non

Si oui, quand ? Date |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Dans quelles conditions ? _____

Que s'est-il passé ? _____

Caractéristiques de l'évitabilité :

Existence d'un problème d'observance ? ₁ Oui ₀ Non

Type d'erreur d'observance :

oubli ₁ refus ₂ erreur de posologie ₃ erreur d'horaire ₄

prise anarchique ₅ erreur de durée de traitement ₆

erreur de médicament ₇

Existence d'une auto-médication ? ₁ Oui ₀ Non

Gestion de la prise des médicaments : seul ₁ entourage ₂ pilulier ₃

IDE ₄

EXAMENS BIOLOGIQUES (ou photocopie des résultats)

Date									normales du laboratoire ; préciser unité
Nature de l'examen									

Autres examens complémentaires

MERCI DE JOINDRE : Tous documents complémentaires pertinents

Gravité de l'effet indésirable (une seule réponse possible)

₀ Non grave ₁ Grave

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation₁

- Invalidité ou incapacité permanente2
- Mise en jeu du pronostic vital3
- Décès4
- Autre : préciser :5

Evolution de l'effet indésirable

- Inconnue1
- Guérison en cours2
- Guérison sans séquelle3 Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Guérison avec séquelle4 Préciser _____
- Sujet non encore rétabli5
- Effet ayant pu entraîner le décès6
- Décès sans rapport avec l'effet7 Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Décès dû à l'effet8 Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|